



**Centro de Investigación en Alimentación y
Desarrollo, A.C.**

**IMPACTO DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN
DIETARIA Y DE ACTIVIDAD FÍSICA EN LA DENSIDAD
MAMOGRAFICA, BIOMARCADORES MOLECULARES Y DE
INFLAMACIÓN, EN MUJERES SOBREVIVIENTES DE
CÁNCER DE MAMA: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO
ALEATORIZADO**

Por:

MARÍA JOSSE NAVARRO IBARRA

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de María Jossé Navarro Ibarra, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Doctora en Ciencias.



Dra. Graciela Caire Juvera.
Directora de Tesis



Dr. Jesús Hernández López.
Integrante del comité de tesis



Dr. Heliodoro Alemán Mateo.
Integrante del comité de tesis



Dra. Maricela Montalvo Corral.
Integrante del comité de tesis

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis “Impacto de un Programa de Intervención Dietaria y de Actividad Física en la Densidad Mamográfica, Biomarcadores Moleculares y de Inflamación, en Mujeres Sobrevivientes de Cáncer de Mama: Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado” es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial de la autora María Jossé Navarro Ibarra, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de quien ocupe la titularidad de la Dirección General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director(a) de tesis.




Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

A CONACYT por el apoyo económico brindado en mis estudios de maestría.

A CIAD, A.C. por contribuir en mi formación profesional.

Al proyecto SS/IMSS/ISSSTE-CONACyT/S0008/2115/1/262211 que financió la realización del presente estudio.

Al Centro Estatal de Oncología, el ISSSTESON y al ISSSTE por el apoyo brindado a este proyecto en la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes con cáncer de mama.

A todas las mujeres que participaron en este estudio.

A mi comité de tesis:

Dra. Graciela Caire, por permitirme ser parte de su equipo de trabajo, sus valiosos conocimientos, sus consejos, su tiempo, apoyo y confianza brindada. Gracias infinitas.

Al Dr. Jesús Hernández, por sus conocimientos, apoyo y guía en este proyecto.

Al Dr. Heliodoro Alemán, por sus conocimientos, apoyo y tiempo brindado.

A la Dra. Maricela Montalvo, por sus conocimientos y apoyo brindado.

A la M. S. P. Ma. del Socorro Saucedo, por su colaboración y gran tiempo dedicado en este trabajo y su apoyo tanto profesional como personal.

A la Dra. Martha Nydia Ballesteros por su colaboración y apoyo durante la realización de este trabajo.

Al M.C. José Manuel Guillen por su colaboración y apoyo durante la realización de este proyecto en la parte del proceso de aleatorización de las participantes.

Al Dr. Julio Roberto Reyes Leyva por su apoyo en la donación de la línea celular U937.

Quiero agradecer por todo su gran apoyo técnico durante la realización de este trabajo y por su amistad brindada a la M.C. Mónica Reséndiz, al M. C. Orlando Tortoledo Ortiz, A la M.C. Elizabeth Artalejo, al Q.B.C. Rene Valenzuela B. y a M.C. Bianca Vargas.

A mis compañeros Héctor Daniel Parra Sánchez y Lorena Bustamante Córdova por el apoyo técnico brindado, su paciencia y su amistad.

A mis compañeros Edgar Melgoza, Manuel Vázquez, Kassandra Durazo, Edgar Rascón, Lucinda Puebla por todo su apoyo durante la realización de mis experimentos en el laboratorio de inmunología y por su amistad.

A todos mis compañeros que formaron parte del equipo de trabajo durante estos 4 años, Karina Díaz, Víctor Quintana, Athzimba Hernández, Luis Angel Atondo, Karla Yocupicio, Ileana Carrillo, Rodolfo Rascón, Yoshio Ymai, Mariel Santacruz, Mariel Rodríguez, Fernanda Gutiérrez, Abel Leyva, Hiram, America Rosas, Mariela Solano, Fernanda Dávila, Sarah Varela y María Cristina Cepeda.

DEDICATORIA

A todas las mujeres participantes en este estudio que han padecido cáncer de mama, deseándoles salud, esperanza y fe.

A mis padres Luz Delfina y José María, mis hermanos Mayan y Chema, quienes me brindaron su apoyo, amor y comprensión a lo largo de este camino.

CONTENIDO

APROBACIÓN	2
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	3
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	6
CONTENIDO	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE CUADROS	10
RESUMEN	11
ABSTACT	12
1. INTRODUCCIÓN	13
2. ANTECEDENTES	16
2.1 Cáncer de Mama, Evolución y Dianóstico	16
2.2 Epidemiología del Cáncer de Mama	16
2.3 Dieta y Recurrencia del Cáncer de Mama.....	18
2.4 Actividad física y Cáncer de Mama	19
2.5 Entrevista Motivacional	20
2.5.1 Definición y Principios Básicos	20
2.5.2 Entrevista Motivacional para Promover un Estilo de Vida Saludable	22
2.6 Biomarcadores Relacionados con el Cáncer de Mama	24
2.6.1 Longitud Telomérica y Telomerasa	25
2.6.2 Dnesidad Mamográfica	27
2.6.3 Interleucina 6	28
2.6.4 Proteína C-reactiva.....	30
2.6.5 Factor de Necrosis Tumoral Alfa.....	31
3. HIPÓTESIS	32
4. OBJETIVOS	33
5. SUJETOS Y MÉTODOS	34
5.1 Diseño de Estudio y Selección de Participantes	34
5.2 Definición de Variables y Tamaño de Muestra	35
5.3 Aleatorización.....	36
5.4 Programa de Intervención Dietaria y de Actividad Física.....	37
5.4.1 Objetivos del Programa de Intervención con Entrevista Motivacional	37
5.4.2 Intervención Nutricional y de Actividad Física con la Entrevista Motivacional	37
5.4.3 Consejería Nutricional y de Actividad Física Tradicional.....	38
5.4.4 Esquema de Intervención	39
5.5 Cuestionario Sociodemográfico y de Salud.....	40

CONTENIDO (Continuación)

5.6 Estimación Dietaria.....	40
5.7 Estimación de Actividad Física	40
5.8 Evaluación Antropométrica.....	41
5.9 Evaluación de la Composición Corporal Mediante el Método de Absorciometría de Rayos X Doble Energía (DXA).....	41
5.10 Toma de Muestra Sanguínea.....	42
5.11 Evaluación Bioquímica	42
5.11.1 Cuantificación de Carotenoides Totales	42
5.11.2 Evaluación de Perfil de Lípidos	42
5.12 Extracción de ADN y Extracción de Células Mononucleares.....	43
5.12.1 Extracción de ADN y Extracción de Células Mononucleares	43
5.12.2 Cuantificación de la Longitud Telomérica.....	43
5.12.3 Evaluación de la Actividad de la Telomerasa	45
5.13 Análisis de Densidad Mamográfica	45
5.14 Cuantificación de Biomarcadores de Inflamación.....	46
5.14.1 Determinación de Factor de Necrosis Tumoral Alfa.....	46
5.14.2 Determinación de Interleucina 6.....	46
5.14.3 Determinación de Proteína C Reactiva.....	46
5.15 Análisis Estadísticos.....	47
6. RESULTADOS	48
6.1 Cambios en las Variables de Adherencia a la Dieta Saludable	52
6.2 Cambios en las Variables de Adherencia a la Actividad Física	57
6.3 Cambios en las Variables de Composición Corporal	58
6.4 Cambios en los Biomarcadores Moleculares y Densidad Mamográfica	61
6.5 Cambios en los Biomarcadores de Inflamación	63
7. DISCUSIÓN	65
8. CONCLUSIÓN	74
9. RECOMENDACIONES	75
10. REFERENCIAS	76
11. APÉNDICES	85

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Modelo de estadios de cambio (Tomada por Lizarraga et al., 2001).....	22
2	Efectos de la dieta saludable y la actividad física en biomarcadores fisiológicos, inmunológicos y moleculares.....	25
3	Esquema del diseño de estudio y aleatorización.....	36
4	Esquema de seguimiento durante los 8 meses de estudio.....	39
5	Diagrama de flujo de participantes del estudio.....	48

LISTA DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Características generales de las participantes por grupo asignado.....	50
2	Niveles basales de variables de adherencia en los dos grupos de estudio.....	51
3	Niveles basales de biomarcadores en los dos grupos de estudio.....	52
4	Cambios en el consumo dietario de las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.....	54
5	Cambios en los niveles séricos de carotenos en las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.....	55
6	Metas del consumo de frutas y verduras a los 4 y 8 meses de estudio.....	56
7	Cambios en los niveles de perfil de lípidos en las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.....	57
8	Cambios en los niveles de actividad física en las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.....	58
9	Cambios en las variables de composición corporal en las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.....	60
10	Cambios en la longitud telomérica y densidad mamográfica de las participantes a los 8 meses de estudio.....	62
11	Cambios en los biomarcadores de inflamación de las participantes a los 8 meses de estudio.....	64

RESUMEN

En México, la supervivencia de cáncer de mama (CaMa) es de 58.9%, es por eso que se recomienda a las sobrevivientes tener un estilo de vida saludable para disminuir la reincidencia. Sin embargo, la adopción de conductas saludables es un reto en salud pública. La entrevista motivacional (EM) es una estrategia que puede servir para promover cambios conductuales en los hábitos nutricionales y de actividad física. Estos cambios pueden impactar los niveles de biomarcadores relacionados con el riesgo de desarrollo, metástasis y recurrencia de CaMa, como la densidad mamográfica, proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), longitud telomérica y actividad de la telomerasa. El objetivo de este estudio fue evaluar un programa de intervención dietaria y de actividad física en mujeres sobrevivientes de CaMa, utilizando la EM en el grupo de intervención (GI) y consejería nutricional y de actividad física en el grupo de comparación (GC), para promover cambios en la densidad mamográfica y en los niveles de biomarcadores moleculares y de inflamación. Este ensayo clínico controlado aleatorizado con duración de 8 meses incluyó 50 participantes, 26 asignadas al azar al GI y 24 al GC. Durante el seguimiento 11 participantes abandonaron el estudio. La intervención con la EM consistió en disminuir el consumo de azúcares simples y la energía total de grasa al 20%, consumir 6 porciones de vegetales y frutas diariamente, incrementar la ingestión de fibra y caminar 4000 pasos adicionales por día. Las participantes del GI que completaron el seguimiento a los 8 meses aumentaron los niveles séricos de β -caroteno ($\Delta = 6.6$ vs -3.05 $\mu\text{g/dL}$, $p=0.10$), mejoraron su nivel de colesterol ($\Delta = -19$ vs 10.8 mg/dl , $p=0.23$) y triglicéridos ($\Delta = -39$ vs 9.4 mg/dl , $p=0.10$), pero estos cambios no fueron significativos con respecto al GC. La densidad mamográfica disminuyó en ambos grupos (GI: $\Delta=-5.3\%$ vs GC: -2.9% , $p=0.37$). No se encontraron diferencias en los cambios de concentración de PCR, IL-6 y TNF- α entre los grupos. Se incrementó la longitud telomérica en el GI, pero este incremento no fue significativo con respecto al GC ($\Delta\text{GI} = 199$ pb vs $\Delta\text{GC} = -1181.6$ pb; $p=0.63$). En conclusión, mediante la EM se lograron cambios en el estilo de vida que mejoraron los niveles de algunos biomarcadores y de la densidad mamográfica respecto a la consejería nutricional, aunque el impacto no fue suficiente para observar diferencias significativas entre grupos.

Palabras clave: cáncer de mama, IL-6, PCR, TNF- α . densidad mamográfica, longitud de telómeros entrevista motivacional.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) survival is 58.9% in Mexico, and survivors are advised to have a healthy lifestyle to decrease disease recurrence. However, the adoption of healthy behaviors is a public health challenge. Motivational Interviewing (MI) is a strategy that can be used to promote behavioral changes in nutritional habits and physical activity. These changes may impact levels of biomarkers related to the risk of development, metastasis and recurrence of BC, such as mammographic density, C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), telomeric length and telomerase activity. The objective of this study was to evaluate a program of dietary intervention and physical activity in BC survivors, using the MI in the intervention group (IG) and nutritional counseling and physical activity in the comparison group (CG), to promote changes in mammographic density and levels of molecular and inflammation biomarkers. This 8-month randomized controlled clinical trial included 50 participants, 26 randomized to the IG and 24 to the CG; 11 follow-up losses occurred. The intervention with MI consisted of decreasing simple sugars intake and fat consumption below 20% total energy, consuming six servings of vegetables and fruits daily, increasing fiber intake, and walk an additional 4000 steps per day. IG participants who completed the 8 months follow-up increased serum levels of β -carotene ($\Delta = 6.6$ vs -3.05 $\mu\text{g/dL}$, $p=0.10$), improved cholesterol ($\Delta = -19$ vs 10.8 mg/dl , $p=0.23$), and triglycerides ($\Delta = -39$ vs 9.4 mg/dl , $p=0.10$), but these changes were not significant with respect to CG. Mammographic density decreased in both groups (GI: $\Delta=-5.3\%$ vs GC: -2.9% , $p=0.37$). No differences were found in CRP, IL-6, and TNF- α levels changes between study groups. Telomere length increased in the IG, but this increase was not significant with respect to CG ($\Delta\text{GI} = 199$ pb vs $\Delta\text{GC} = -1181.6$ pb; $p=0.63$). In conclusion, through MI, changes in lifestyle were achieved that improved the levels of some biomarkers and mammographic density compared to nutritional counseling, although the impact was not sufficient to observe significant differences between groups.

Keywords: breast cancer, IL-6, CRP, TNF- α , mammographic density, telomere length.

1. INTRODUCCIÓN

El CaMa es la neoplasia más común en las mujeres en el mundo, afecta a más de 2 millones de mujeres (GLOBOCAN 2018). En México, el CaMa ocupa el primer lugar en incidencia en la mujer con una tasa de 41.6 casos nuevos por 100, 000 mujeres y en mortalidad con una tasa de 10 defunciones por 100, 000 mujeres (GLOBOCAN, 2018). A nivel mundial, 89.5% de personas sobreviven al CaMa 5 años después del diagnóstico (SEER, 2011), mientras que en México es solo el 58.9% (Flores-Luna et al., 2008). Por lo que, según la literatura, en diversos países las bajas tasas de supervivencia podrían explicarse por la creciente adopción de estilos de vida menos saludables entre los que se encuentran el estado nutricional, el consumo elevado de grasa animal y el llevar una dieta que favorece el sobrepeso y obesidad (De la Vara-Salazar et al., 2011a). Es por eso que las organizaciones de cáncer recomiendan a los sobrevivientes que realicen actividad física moderada, por al menos 2.5 horas por semana. También, recomiendan una dieta alta en el consumo de verduras, frutas y granos enteros; y baja en alimentos ricos en energía con alto contenido de azúcares simples o grasa. Además de mantener un peso corporal saludable (Rock et al., 2012). Lo anterior, basado en que los sobrevivientes de cáncer tienen mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y de mortalidad con este estilo de vida menos saludable (Demark-Wahnefried et al., 2006).

Existen pocos estudios que hayan investigado el papel de la dieta en la recurrencia y mortalidad del CaMa. Se ha observado que los alimentos de origen vegetal que son ricos en fitoquímicos, ejercen un efecto protector a través de varios mecanismos antioxidantes, antiproliferativos, antiapoptóticos y antiestrogénicos (Chasquibol et al., 2003). Además, las dietas altas en alimentos de origen vegetal y bajas en grasas de origen animal, se han asociado con una mejora de la inmunidad y una respuesta inflamatoria reducida, dos mecanismos protectores para disminuir el riesgo de cáncer y la reincidencia (Middleton 1998). Por lo que, una dieta de mejor calidad (rica en frutas enteras, verduras verdes y naranjas, legumbres, granos enteros) puede estar relacionada con niveles más bajos de inflamación crónica, lo cual se ha relacionado con una mayor supervivencia (George et al., 2010).

Se ha demostrado que la actividad física moderada puede impactar positivamente en la supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer mamario, reduciendo la adiposidad, los niveles circulantes de estrógeno y aumentando la sensibilidad a la insulina (Romieu et al., 2012). Otros efectos benéficos de una actividad física regular, son el de estimular la inmunidad, reducir los niveles de inflamación y estrés oxidativo (Neilson, et al., 2009). A través de estos mecanismos, se espera que la actividad física mejore la supervivencia y reduzca el riesgo de recurrencia después del tratamiento para el cáncer (Fernández-Ortega y Paz-Fernández, 2012; Penedo et al., 2004).

Los cambios en el estilo de vida pudieran mejorar biomarcadores del riesgo de CaMa, como la densidad mamográfica la cual representa el tejido fibroglandular en la mama; a mayor densidad mamaria, mayor es el riesgo estimado de cáncer (Reeves et al., 2007; Neira et al., 2013). Los factores que pueden modificar la cantidad de tejido denso en la mama además de la edad y el estado de menopausia (Masala et al., 2019), son los relacionados con el estilo de vida como la dieta y la actividad física. Una alta densidad mamográfica se ha asociado inversamente con dietas elevadas en el consumo de vegetales (Thomson et al., 2007, Masala et al., 2006), beta caroteno, vitamina C y minerales como el calcio y potasio (Masala et al., 2006; 2019) y realizar actividad física moderada (Masala et al., 2019).

El acortamiento de los telómeros se ha asociado con el riesgo de padecer cáncer (Zheng et al., 2010; Qu et al., 2013), con una menor supervivencia (Weischer et al., 2013) y con el riesgo de reincidencia de la enfermedad (Duggan et al., 2014). Éste acortamiento pudiera contrarrestarse con cambios saludables en el estilo de vida. Diversos estudios indican que se puede mitigar el acortamiento de telómeros con una dieta rica en granos integrales (Cassidy et al., 2010), legumbres, nueces, pescado (Zhou et al., 2016), antioxidantes, como la vitamina C y E (Shen et al., 2009), mantener un peso corporal saludable y realizar actividad física moderada o vigorosa (Sun et al., 2012).

Por otra parte, se ha reportado que las dietas altas en carbohidratos y grasa incrementan los niveles de inflamación, específicamente el TNF- α , IL-6 y PCR (Meyer et al., 2011). Estos biomarcadores están relacionados con el acortamiento telomérico, debido a que promueven la renovación celular, senescencia replicativa, inducción del estrés oxidativo y pueden inhibir o promover la actividad de

la telomerasa (O'Donovan et al., 2011). Estos datos resaltan el interés de desarrollar un programa de intervención de dieta y actividad física en mujeres sobrevivientes de CaMa. Así mismo, resulta interesante evaluar biomarcadores que pueden verse afectados de manera positiva en las mujeres sobrevivientes de CaMa, por la adopción de un estilo de vida saludable, pudiendo funcionar como pronóstico del riesgo de recurrencia del CaMa y con ello, disminuir la reincidencia y la mortalidad.

El gran desafío hoy en día es disminuir el riesgo de enfermedades crónicas relacionadas con el estilo de vida a nivel poblacional. Se han desarrollado además de medicamentos, intervenciones traslacionales, programas de prevención y diversas estrategias dietéticas y nutricionales para disminuir el riesgo de diversas enfermedades como obesidad, diabetes, hipertensión y cáncer, entre otros. Como se mencionó anteriormente, hay algunos estudios que señalan que la modificación de la dieta y actividad física podría mejorar y evitar la reincidencia de cáncer mamario. Sin embargo, los estudios con personas recién diagnosticadas con CaMa reportan que solo del 30 al 48% hacen cambios saludables en sus hábitos alimenticios (Valentzis et al., 2011) y pocos casos de sobrevivientes de cáncer cumplen con las recomendaciones de las guías alimentarias propuestas por las asociaciones de cáncer (Koutoukidis et al., 2018).

Es necesario emplear estrategias que induzcan cambios en el estilo de vida de esta población con el fin de disminuir el riesgo de reincidencia de la enfermedad. Una estrategia novedosa en salud pública es la entrevista motivacional, la cual se enfoca en promover la motivación para el comportamiento de cambio a través de la autoexploración y la resolución de conductas o hábitos insanos, tratando de aumentar la conciencia de los individuos sobre los riesgos de su salud y la capacidad de hacer algo respecto (Lizarraga y Ayarra, 2001). La EM se enfoca en trabajar con la ambivalencia de la persona para poder generar el cambio (Miller y Rollnick, 1991), por lo tanto, resulta ser una estrategia prometedora para generar conductas saludables en sobrevivientes de cáncer de mama, debido a que explora las diversas barreras en la persona que convergen y limitan el éxito en otro tipo de intervenciones. Es por eso que en este trabajo se aplicó la EM para evaluar cambios en la dieta y actividad física de mujeres sobrevivientes de CaMa, y así mejorar algunos biomarcadores que pudieran indicar posible recurrencia de la enfermedad.

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

2.1 Cáncer de Mama, Evolución y Diagnóstico

El cáncer mamario consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células de las glándulas mamarias (ACS, 2014). Anatómicamente, el seno femenino consiste principalmente de lobulillos (glándulas productoras de leche), conductos (tubos diminutos que llevan la leche desde los lobulillos al pezón) y estroma, que es el tejido adiposo y el tejido conectivo que rodean los conductos y los lobulillos, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos. La mayoría de los cánceres de mama comienzan en las células que recubren los conductos (cánceres ductales). Algunos otros se originan en las células que recubren los lobulillos (cánceres lobulillares), mientras que un pequeño número se origina en otros tejidos (ACS, 2014). Los carcinomas ductal o lobulillar pueden ser invasivos o infiltrantes cuando la proliferación celular maligna traspasa la frontera natural anatómica del ducto o el lobulillo, invadiendo el tejido circundante (AECC, 2013).

Los vasos linfáticos son similares a venas pequeñas, excepto que transportan un líquido claro llamado linfa (en lugar de sangre) fuera del seno. La linfa contiene líquido intersticial y productos de desecho, así como células del sistema inmunológico. Las células del cáncer de seno pueden ingresar en los vasos linfáticos y comenzar a crecer en los ganglios linfáticos. Si las células cancerosas se han propagado a los ganglios linfáticos, es alta la probabilidad de que también hayan alcanzado el torrente sanguíneo y se hayan propagado a otros lugares del cuerpo (ACS, 2014). Los principales métodos de diagnóstico del cáncer mamario son los exámenes de laboratorio, métodos de imagen (mamografía, ecografía, ultrasonido y resonancia magnética de la mama) y la realización de una biopsia, en la mayoría de los casos para corroborar el diagnóstico.

2.2 Epidemiología del Cáncer de Mama

La incidencia a nivel mundial de CaMa se asocia a diversos factores de riesgo, como los no

modificables. Estos incluyen a los factores genéticos (mutaciones en los genes BRCA1 y en el BRCA2), el historial familiar de cáncer y los factores reproductivos que están estrechamente relacionados con la exposición a estrógenos endógenos, durante la vida de la mujer. En cuanto a los factores de riesgo modificables, pueden tener influencia no solo en la incidencia, sino en la recurrencia de la enfermedad. Los principales factores de riesgo modificables son los ambientales y los factores relacionados con el estilo de vida, como la dieta, la inactividad física, la obesidad, el uso de anticonceptivos y la terapia hormonal, el consumo de alcohol y tabaco (Anand et al., 2008; Torres-Sánchez et al., 2009).

La epidemia del CaMa constituye una prioridad en salud, tanto en los países desarrollados como en los emergentes, siendo la neoplasia más común entre las mujeres a nivel mundial (OMS, 2015). Los casos de cáncer mamario a nivel mundial en el año 2018 fueron 2.08 millones y ocurrieron un total de 627,000 defunciones (GLOBOCAN, 2018). En México, el CaMa es ahora causante, en general, de un mayor número de muertes comparado con el cáncer cérvicouterino, y afecta a mujeres adultas de todas las edades y niveles de ingreso (Knaul et al., 2009). La situación de la mortalidad por cáncer en México es considerada como un problema prioritario de salud pública, ya que desde 1990 los tumores malignos representan la segunda causa de muerte en la población general y su ascenso ha sido sostenido (De la Vara-Salazar et al., 2011a). Actualmente el cáncer mamario es la primera causa de mortalidad en México en las mujeres, con una tasa de mortalidad de 10 por 100,000 mujeres (GLOBOCAN, 2018). En Sonora, la tasa de mortalidad por CaMa en el año 2015 fue de 28.6 por cada 100 mil mujeres de 25 años o más, ocupando el segundo lugar a nivel nacional en mortalidad por cáncer mamario (CNEGSR, 2016).

La supervivencia es el porcentaje de pacientes con un tipo específico y estadio del cáncer que no han muerto por su causa durante un cierto período después del diagnóstico. Las bajas tasas de supervivencia de CaMa en diversos países como el nuestro, pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad ya muy avanzada. También por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento (De la Vara-Salazar et al., 2011b), aunado a la creciente adopción de estilos de vida menos saludables (De la Vara-Salazar et al., 2011a), como lo son dietas altas en grasas y carbohidratos, y el sedentarismo.

2.3 Dieta y Recurrencia del Cáncer de Mama

Diversos estudios han mostrado que la dieta juega un papel determinante en el desarrollo de cáncer. Es recomendable que las sobrevivientes de cáncer durante y después del tratamiento, reciban información sobre los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida que favorecen el desarrollo de cáncer y su reincidencia, y como contrarrestarlos mediante orientación alimentaria para adoptar una dieta más saludable. Se reconoce que las dietas con alta densidad calórica, carnes procesadas, carnes rojas, grasas saturadas y de lácteos con grasa, incrementan el riesgo de cáncer mamario (Torres-Sánchez et al., 2009). Evidencias sobre asociación causal, especialmente, los estudios de cohorte prospectivo, particularmente el de las enfermeras (The Nurses Health Study II -NHS II, por sus siglas en inglés), mostró que la ingestión de grasa animal en mujeres en etapa premenopáusicas se asoció con un mayor riesgo de cáncer mamario. Esto fue en gran medida debido al consumo de carne roja y el alto contenido de grasa proveniente de productos lácteos (Cho et al., 2003). Algunos estudios han señalado que la dieta saludable disminuye el riesgo y mejora la supervivencia de cáncer. En un estudio de revisión sobre el papel de la dieta y la actividad física en la supervivencia al cáncer de mama, colorrectal y de próstata, los autores sugieren que las dietas bajas en grasas y altas en fibra pueden proteger contra el CaMa y favorecer la supervivencia (Davies et al., 2011).

Estudios realizados en el Norte de México, han sugerido que el patrón dietario sonorense aumenta el riesgo de CaMa, el cual se caracteriza por consumo elevado de productos cárnicos y la adición de grasa a los alimentos, con bajo consumo de frutas y verduras (Pineda-Valenzuela, 2012). Además, en otro estudio realizado en adultos sonorenses con obesidad y sin obesidad, se encontró que la dieta sonorense es proinflamatoria y se caracterizó principalmente por el alto consumo de energía, carbohidratos, grasas, grasas saturadas, grasas mono y poliinsaturadas (Gil-González, 2016). Esto nos indica la necesidad de que las mujeres sobrevivientes de CaMa durante y después del tratamiento, reciban la información y orientación adecuadas para adoptar estilos de vida más saludables al modificar su dieta y su patrón de actividad física. En otros países, se ha reportado que son pocas las sobrevivientes de cáncer que reciben consejos sobre estilos de vida saludables por parte del personal del sector salud (Beeken et al., 2016). México no es la excepción, ya que se ha

encontrado que solo el 56% de las sobrevivientes de CaMa del noroeste de México reciben sugerencias para un cambio de alimentación (Quintana-López, 2013).

2.4 Actividad Física y Cáncer de Mama

Se considera actividad física cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía. Mientras que el ejercicio es una variedad de actividad física planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física. La actividad física abarca el ejercicio, pero también otras actividades que entrañan movimiento corporal y se realizan como parte de los momentos de juego, del trabajo, de formas de transporte activas, de las tareas domésticas y de actividades recreativas (OMS, 2019).

La actividad física es un factor importante y modificable para el desarrollo de CaMa (Revees et al., 2007), además se estima que la inactividad física es la causa principal de aproximadamente un 21-25% del riesgo de desarrollo de esta enfermedad (OMS, 2019). Se ha demostrado que la actividad física moderada puede impactar positivamente en la sobrevivencia de pacientes diagnosticados con cáncer, reduciendo la adiposidad, los niveles circulantes de estrógeno y aumentando la sensibilidad a la insulina (Romieu et al., 2012). Además, se puede potencializar la capacidad del sistema inmune de retardar la tasa de crecimiento y de lisis de las células del tumor (Fernández-Ortega, 2009). Esto debido a que, durante la realización del ejercicio, hay liberación de adrenalina, la cual induce efectos sobre la muerte celular natural por acción de linfocinas, citocinas, neutrófilos, y la circulación de linfocitos, granulocitos, monocitos y macrófagos (Fernández-Ortega, 2009). Estas proteínas regulan la interacción de anticuerpos y células T inmunes amplificando de esta forma la respuesta inmunológica (Fernández-Ortega y Paz-Fernández, 2012).

En un estudio realizado en México, se encontró una disminución en el riesgo de CaMa por cada hora adicional a la semana de actividad física moderada (Ortiz-Rodríguez et al., 2008). Sin embargo, la relación de la actividad física con el prediagnóstico y la supervivencia de CaMa, no está tan claramente definida como la asociación con el riesgo de CaMa (West-Wright et al., 2009).

Los estudios observacionales disponibles están limitados por la falta de biomarcadores adecuados para medir el efecto de la actividad física a largo plazo, el poder inadecuado y la posibilidad de causalidad inversa en estudios de supervivencia (Ogunleye y Holmes, 2009). Se sabe que una dieta saludable por un lado, y la actividad física por el otro, pudieran ayudar a disminuir la reincidencia del CaMa, pero el efecto conjunto de estos factores prácticamente no se ha estudiado, y menos con el uso de biomarcadores. Por lo que se requiere de más investigación para apoyar estos hallazgos. En una revisión sobre el ejercicio físico en pacientes con CaMa realizada por Eyigor y Kanylmaz (2014), se concluyó que el ejercicio regular después del diagnóstico de cáncer mamario podría tener un impacto positivo sustancial en la mortalidad, la morbilidad, el pronóstico y la calidad de vida. Esto se dedujo de tres estudios realizados con sobrevivientes de CaMa, que han demostrado que la actividad física moderada después del diagnóstico redujo un 50%-53% el riesgo de muerte por la enfermedad, en comparación a un estilo de vida sedentario. En el Norte de México, se evaluó el nivel de actividad física en mujeres con cáncer mamario, y solo el 40% recibió sugerencias de cambios en su actividad física. Sin embargo, la recomendación fue disminuir la actividad, no aumentarla, por lo que el porcentaje de mujeres sobrevivientes de cáncer con actividad física sedentaria, aumentó de 70% a 94% (Quintana-López, 2013). El aumento de peso y el sedentarismo son comunes después de padecer cáncer, por lo tanto, existe una clara necesidad de orientar esfuerzos para lograr y mantener un peso saludable en sobrevivientes de cáncer (Davis et al., 2011).

2.5 Entrevista Motivacional

2.5.1 Definición y Principios Básicos

La entrevista motivacional es una estrategia que consiste en un tipo de entrevista centrada en el paciente, buscando ayudar a explorar y resolver contradicciones sobre conductas o hábitos poco saludables por medio de la conciencia de los pacientes sobre riesgos a la salud y su capacidad de cambio (Lizarraga y Araya, 2001). Esta estrategia busca apoyar la motivación intrínseca para el cambio, que llevará a la persona a iniciar, persistir y cumplir con los esfuerzos para el cambio de

comportamiento (Rollnick and Miller, 1995). La entrevista motivacional se diferencia de la consejería centrada en la persona, en que emplea estrategias sistemáticas hacia metas específicas. También se diferencia de las estrategias de tratamiento cognitivo conductual en que se apoya de los propios procesos naturales de cambio y en los recursos de la persona para realizarlo, mientras que el tratamiento conductual prescribe e intenta enseñar a las personas habilidades de enfrentamiento específicas (Miller, 1995).

La entrevista motivacional consta de 4 principios descritos por Miller y Rollnick (2002). El primero es expresar empatía, la cual facilita el cambio, este principio tiene relación con el hecho de que en toda relación terapéutica es necesario establecer un vínculo positivo con el paciente para que pueda darse una relación de colaboración; y este vínculo se fomenta cuando el prestador de tratamiento acepta y valida la experiencia del paciente. El segundo principio es la discrepancia, es decir buscar una incongruencia entre lo que el paciente afirma acerca de sí mismo y el comportamiento que exhibe, con la esperanza de que el individuo se pregunte o afirme que debiera cambiar su comportamiento. Esto se logra mediante preguntas abiertas tratando de fomentar la reflexión sobre las dudas y controversias en el paciente sobre su comportamiento, y de esta manera incidir en el cambio que se quiere lograr. El tercer principio es rodar con la resistencia, que se refiere a que el paciente muestra resistencia al cambio, por lo tanto, el profesional debe evitar caer en la confrontación y hablar de argumentos al paciente acerca de lo deseable del cambio, es decir no imponer. El cuarto principio es apoyar la autoeficacia, la creencia de la persona en la posibilidad del cambio es un motivador importante, por lo tanto, el profesional debe estimular y respaldar la habilidad de la persona para cambiar, recordando que es el paciente y no el profesional el responsable de elegir y hacer realidad el cambio de comportamiento.

En la figura 1, se presenta el modelo de los estadios de cambio que presentan los pacientes durante la aplicación de la EM, donde cada estadio registra una actitud mental diferente e implica un tipo de motivación, estos son la pre contemplación, contemplación, determinación, cambios, mantenimiento y recaída. En la fase de precontemplación la persona no ve, o no quiere ver, ningún problema en su conducta. Durante la contemplación la persona empieza a tener algunas dudas sobre su conducta. Después sigue la fase de determinación, que es cuando la persona decide intentar un cambio y requiere de confianza en poder controlar la nueva conducta. La fase de cambios, es

cuando se pone en práctica la decisión tomada. Después sigue la fase de mantenimiento en donde la persona se concentra activamente en mantener el cambio realizado y consolidarlo. La recaída es la fase donde se vuelve a la conducta anterior y estadios anteriores (precontemplación o contemplación).

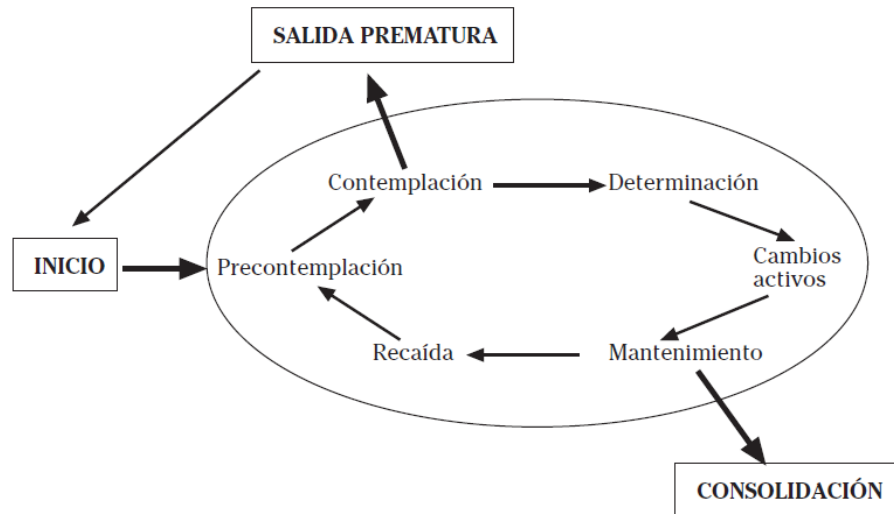


Figura 1. Modelo de estadios de cambio. (Tomada de Lizarraga y Arraya, 2001)

2.5.2 Entrevista Motivacional para Promover un Estilo de Vida Saludable

Los factores relacionados con el estilo de vida como lo es la dieta y la actividad física juegan un papel importante en el riesgo de desarrollo y recurrencia del cáncer mamario. Durante el tratamiento para el cáncer los pacientes sufren cambios en su estado nutricional y actividad física (fatiga y falta de energía). Además, sufren de efectos secundarios en su composición corporal, como la ganancia de peso (Limón-Miro et al., 2017). Después de haber concluido el tratamiento, los pacientes con cáncer muestran interés por obtener información acerca de los cuidados que deben llevar sobre su alimentación principalmente. Sin embargo, algunos estudios han reportado que durante y después del tratamiento, solo la mitad realiza cambios en sus hábitos alimentarios y de actividad física (Koutoukidis et al., 2018, Quintana-López, 2014). Es por eso que consideramos

sería importante mantener o fomentar la motivación en las sobrevivientes de CaMa para adquirir hábitos saludables mediante intervenciones enfocadas a promover un estilo de vida saludable utilizando la EM como estrategia, debido a que la adherencia a conductas saludables sigue siendo un problema de salud pública.

Los estudios de intervenciones en pacientes con cáncer y sobrevivientes han utilizado la EM para promover cambios en el estilo de vida de esta población de estudio. En sobrevivientes de CaMa con sobrepeso y obesidad, se realizó un estudio piloto que comparó la efectividad de las intervenciones telefónicas y en persona aplicando la EM para promover la pérdida de peso, en el cual se reportó una pérdida de peso significativa dentro del grupo después de 6 meses tanto para las personas que se les aplicó la EM en persona ($-3.3 \text{ kg} \pm 4.4$, $p = 0.002$) como a las que se les aplicó mediante llamadas telefónicas ($-4.0 \text{ kg} \pm 6.0$, $p = 0.01$) sin diferencias entre los grupos (Harris et al., 2012). Otro estudio realizado en personas con sobrepeso y obesidad, demostró que después de un año de intervención utilizando la estrategia de EM se logró disminuir el peso corporal (Tarraga et al., 2014).

Otros estudios de intervención han utilizado la estrategia de EM para promover la adherencia a una dieta más saludable y el incremento de los niveles de actividad física. Estos estudios son ensayos clínicos aleatorizados controlados donde la intervención se enfoca en incrementar el consumo de frutas y verduras y la actividad física. Uno de los estudios realizado por Campbell et al. (2009) reportó un incremento significativo en el consumo de frutas y verduras en el grupo de intervención que recibió una orientación conductual combinada con la aplicación de la EM. Sin embargo, en el grupo que solo se aplicó la EM, no se encontraron efectos significativos con respecto al grupo control, al igual que con la actividad física.

Por otro lado, en el ensayo clínico realizado por Djuric et al., (2011) con duración de 12 meses, se encontró un aumento significativo en el consumo de frutas y verduras con respecto a la línea basal ($p < 0.05$) en el grupo intervenido con la EM, así como de la actividad física total con respecto a la actividad basal ($p < 0.05$). Estos datos son similares a los reportados en el estudio de cohorte realizado por Garrett et al., (2013), el cual tuvo una duración de 12 semanas, realizando 6 sesiones telefónicas de EM al grupo intervenido. Otro ensayo clínico aleatorizado reciente, demostró que la

adherencia a la dieta mediterránea (la cual se caracteriza por el consumo de frutas y verduras frescas, pescado, cereales, fibras vegetales, nueces y bajo contenido de grasas saturadas) y a un patrón dietario antiinflamatorio aumentó significativamente en el grupo de intervención, utilizando la EM (Zuñiga et al., 2019).

2.6 Biomarcadores Relacionados con el Cáncer de Mama

Los biomarcadores se usan para medir procesos biológicos en el organismo, pueden ser muy útiles en diferentes etapas del curso de las enfermedades cancerosas, son comúnmente utilizados para el diagnóstico, y pueden ser de pronóstico y predictivos. En el CaMa los biomarcadores más utilizados para el diagnóstico son los receptores de estrógeno, progesterona y el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu), pero existen otros marcadores biológicos que podrían ser utilizados para la supervisión de la recurrencia de la enfermedad y para permitir la intervención temprana (Ahmed et al., 2014), como la densidad mamográfica, proteínas de inflamación y genéticos como la longitud telomérica. Éstos biomarcadores pueden ser afectados por aspectos relacionados con el estilo de vida, como lo es la dieta y la actividad física, factores conductuales que pueden ser modificados mediante el uso de la estrategia de la EM para promover un estilo de vida más saludable.

En la figura 2 se muestran los posibles efectos de la dieta saludable y la actividad física sobre los biomarcadores anteriormente mencionados, con base en la literatura citada a continuación. Se observa que los cambios en el estilo de vida correspondiente a una dieta saludable caracterizada principalmente por el consumo alto de frutas y vegetales, granos enteros, fibra y baja en grasa saturada, así como la realización de actividad física moderada, pueden impactar positivamente de manera individual o en conjunto a los biomarcadores de nuestro interés. Esto es resultado de la acción de los componentes bioactivos de la dieta, así como de los cambios en la composición corporal (pérdida de peso y grasa corporal), que pueden reducir la densidad mamográfica y los niveles de proteínas proinflamatorias (IL-6, TNF- α y PCR) y estrés oxidativo. En consecuencia, se puede modular la actividad de la enzima telomerasa, y contrarrestar el acortamiento de telómeros.

Por lo tanto, con la mejora de todos los biomarcadores de interés se podría inferir que el riesgo de reincidencia de CaMa disminuye.

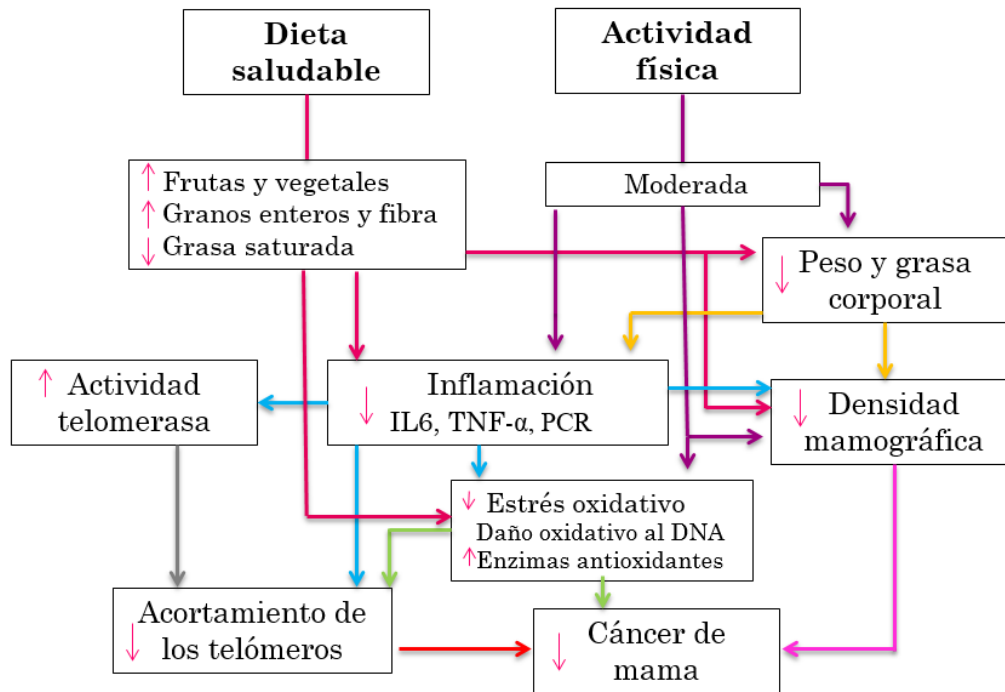


Figura 2. Efectos de la dieta saludable y la actividad física en biomarcadores fisiológicos, inmunológicos y moleculares.

2.6.1 Longitud Telomérica y Telomerasa

Un biomarcador potencial de reincidencia del cáncer es el desgaste de los telómeros. Éstos son estructuras celulares compuestas por repeticiones de secuencias de ADN localizadas en los extremos de los cromosomas, su función es proteger a los cromosomas frente a la degradación durante la replicación de cada ciclo celular (Blackburn, 1991). Con la replicación celular repetitiva, la longitud telomérica se acorta gradualmente y el acortamiento de los telómeros da lugar a inestabilidad cromosomal, mutagénesis y tumorogénesis. En diversos estudios epidemiológicos se ha proporcionado fuerte evidencia de que la longitud más corta de los telómeros se asocia con

distintos cánceres como el de vejiga (McGrath et al., 2007), gástrico (Hou et al., 2009) colorectal (Zee et al., 2009; Cui et al., 2012) y de mama (Zheng et al., 2010 y Qu et al., 2013).

La telomerasa es la enzima responsable del mantenimiento de la longitud de los telómeros mediante la adición de secuencias repetitivas ricas en guanina. Sin embargo, su actividad se observa principalmente en gametos, células madre y células tumorales (Mengual et al., 2014). Esta enzima es altamente expresada esencialmente en todas las formas de cáncer, mientras que la expresión en tejidos normal está restringida. Además, la actividad de la telomerasa se considera indispensable para la inmortalización del tumor y el crecimiento (Winnikow et al., 2012). La longitud telomérica y la actividad de la telomerasa se consideran reguladores biológicos e indicadores predictivos del riesgo y progresión del cáncer, y de mortalidad prematura (Ornish et al., 2008). Un estudio realizado por Hernández (1999), reportó una actividad de la telomerasa incrementada en el cáncer mamario. Recientemente, en un metanálisis para determinar la exactitud de la actividad de la telomerasa en la predicción de un mayor riesgo de CaMa, se concluyó que la enzima estaba presente de manera significativa en el cáncer en comparación con el tejido mamario normal o lesiones mamarias benignas (Winnikow et al., 2012).

El acortamiento de telómeros se ha asociado con condiciones potencialmente modificables, como la disminución del consumo de frutas (Hou et al., 2009) y la falta de actividad física, ya que se anulan los efectos del acortamiento telomérico cuando existe estrés a largo plazo (Puterman et al., 2010). En un estudio de intervención sobre cambios en el estilo de vida en pacientes con cáncer de próstata, se obtuvo que, a los 5 años de seguimiento, la intervención integral se asoció con aumentos en la longitud de los telómeros relativa, en comparación con los controles. La intervención incluía cambios en la dieta (rica en alimentos integrales, proteínas de origen vegetal, frutas, verduras, baja en grasa), ejercicio aeróbico moderado, manejo del estrés y aumento de apoyo social (Ornish et al., 2013).

En cuanto a su relación con la longitud de telómeros, la actividad física ha sido menos estudiada que la dieta, sin embargo, se ha reportado en tres estudios transversales que la actividad física puede mejorar la longitud telomérica. En un estudio que incluyó a 2401 gemelos blancos, donde 2152 eran mujeres, la longitud de telómeros estuvo asociada positivamente con el incremento de

actividad física. Los sujetos más activos tuvieron un incremento de alrededor de 200 nucleótidos más en la longitud de telómeros con respecto a los menos activos (Cherkas et al., 2008). En otro estudio realizado por Ennour Idrissi et al. (2016), que incluyó a 162 pacientes con cáncer de mama, los autores evaluaron la asociación entre los niveles de actividad física y la longitud de telómeros, y encontraron que la actividad física total y la ocupacional se asociaron positivamente con una mayor longitud de telómeros en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Además, en un estudio transversal realizado con sobrevivientes de cáncer de mama por Garland et al. (2014), se reportó que las participantes con una actividad física moderada a vigorosa tuvieron una longitud de telómeros más larga en comparación con las mujeres sedentarias.

Otro estudio realizado con sobrevivientes de CaMa obesas y con sobrepeso examinó el efecto de una dieta de 6 meses y una intervención para la pérdida de peso inducida por el ejercicio versus la atención habitual sobre la longitud telomérica, y se encontró que hubo un alargamiento de los telómeros del 7% en el grupo de intervención en comparación con el acortamiento del 8% en el grupo de atención habitual ($p = 0,01$) (Mason et al., 2013). Por lo tanto, la actividad física puede proteger a las personas de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, actuando como un regulador del proceso de envejecimiento celular.

2.6.2 Densidad Mamográfica

La densidad mamográfica se considera un indicador comprobado de riesgo de CaMa, debido a que el tejido radio denso tiene grandes cantidades de colágeno y acumulación de factores de crecimiento que estimulan la división celular en la mama (Reeves et al., 2007; Neira et al., 2013) y un porcentaje de densidad mamográfica mayor al 50% aumenta el riesgo de desarrollar cáncer mamario (Boyd et al., 2013). Los patrones de densidad mamográfica se refieren a la distribución de la grasa, colágeno, tejido conectivo y epitelial en la mama (Boyd et al., 2013). La heredabilidad del porcentaje de densidad se estima en alrededor del 63%. Por lo que más de un tercio de la variabilidad de la densidad de la mama es influenciada por otros factores potencialmente modificables como la edad, el uso de hormonas, dietas altas en grasa y el peso o el índice de masa

corporal (IMC) (Thomson et al., 2007; Neira, 2013). Sin embargo, el peso corporal según Neira (2013), se ha asociado inversamente con el porcentaje de densidad mamográfica tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, debido a que a mayor peso habrá mayor área de tejido no denso en la mamografía, debido a la mayor cantidad de grasa en la mama.

Ya que el tejido adiposo tiene gran influencia en la exposición a estrógenos principalmente en las mujeres posmenopáusicas, por ser su principal fuente de producción (ACS, 2014), probablemente el aumento del riesgo de CaMa se deba a la cantidad de tejido no denso en el seno (Reeves et al., 2009). Por lo que, según Neira (2013), el IMC y la densidad mamográfica están relacionados entre sí y son factores de riesgo independientes para CaMa y probablemente operan por vías diferentes. Es por ello que en cualquier estudio que involucre la densidad mamográfica, debe considerarse el peso corporal o el IMC como variable de ajuste. Mientras que, se ha reportado que una elevada ingestión calórica (Del pozo et al., 2018), proteína y grasas saturadas (Nagata et al., 2005) se relacionan con una mayor densidad mamográfica. También se ha visto en otros estudios que la dieta saludable rica en vegetales, antioxidantes, vitaminas y minerales, así como el aumento de actividad física reducen la densidad en la mama (Masala et al., 2006; Masala et al., 2019). Por lo tanto, cambios en el estilo de vida pueden mejorar la densidad mamográfica ya por efecto de las propiedades de los componentes dietarios o por los cambios en el peso corporal o IMC.

2.6.3 Interleucina 6

La IL-6 es una citocina proinflamatoria que interactúa con el sistema inmunovascular y facilita el desarrollo de cáncer, invasión y metástasis (Kozlowski et al., 2003; Kinoshita y Tajiri, 2013). La IL-6 induce el crecimiento y diferenciación de las células inmunes, la producción y expresión de otras citocinas, y la síntesis de proteínas de fase aguda, además de ejercer varios efectos sobre las células cancerígenas (Ahmed et al., 2014), es capaz de afectar el metabolismo de lípidos y glucosa (Slattery et al., 2007). En una revisión realizada por Knüpfer y Preiß (2007), donde se compararon los niveles de IL-6 en pacientes con CaMa recurrentes y no recurrentes, los niveles de IL-6 fueron significativamente más altos en las pacientes con recurrencia (6.50 ± 7.48 pg/mL) que en las que

no reincidió la enfermedad (1.96 ± 1.38 pg/mL). Mientras que, en otro estudio, de manera general la inflamación medida por marcadores no se asoció con la recurrencia del CaMa, pero al estratificar por subtipo de CaMa, se encontró asociación significativa entre las sobrevivientes con tumores positivos a HER2 y niveles elevados de IL-6, lo cual demostró una que la IL-6 puede relacionarse con la recurrencia de la enfermedad (Cho et al., 2013).

En una revisión realizada por Dethlefsen et al. (2013), se menciona el papel intratumoral y sistémico de la IL-6 en el CaMa, y se observó que la aplicación de la IL-6 en las células cancerígenas inhibe la proliferación de las células positivas de los receptores de estrógeno. Sin embargo, también se reportó que niveles altos circulantes de IL-6 se correlacionan con un mal pronóstico en pacientes con cáncer mamario. Los autores, explican que esta discrepancia refleja funciones distintas de IL-6, ya que, con niveles sistémicos elevados, la IL-6 puede ser un biomarcador para la carga tumoral, la inactividad física, y alteración del metabolismo. Mientras que la señalización local intratumoral de IL-6 es importante para controlar el crecimiento del CaMa celular, la metástasis, y la autorenovación de células madre del cáncer.

En un análisis de varios estudios epidemiológicos sobre el impacto del ejercicio físico en la concentración de IL-6 en mujeres posmenopáusicas, se encontró que el realizar ejercicio físico a largo plazo puede reducir el número de células mononucleares de la sangre, agotando una fuente de IL-6 (Neilson et al., 2009). Además, que la adiposidad reducida puede disminuir los niveles de IL-6, dado que la IL-6 se origina a partir del tejido adiposo. Sin embargo, hay estudios donde no se ha encontrado efecto significativo del ejercicio sobre los cambios en las concentraciones de IL-6 en grupos de mujeres que realizan ejercicio físico con respecto a los controles (Jones et al., 2012). Con respecto a la dieta, se ha visto que la adherencia a la dieta mediterránea disminuye los niveles de inflamación mediados por IL-6 (Bocardi et al., 2013), además dietas altas en carbohidratos y grasas se han relacionado con el incremento de esta proteína en sangre. (O'Donovan et al., 2011). Mientras que un estudio de intervención reportó que teniendo una dieta hipocalórica y realizando ejercicio físico las concentraciones plasmáticas de IL-6, PCR y TNF- α disminuyen en un periodo de 6 meses (You et al., 2004).

2.6.4 Proteína C Reactiva

La PCR es una proteína de fase aguda producida por el hígado bajo el control transcripcional de la citocina IL-6, que presenta un rápido y pronunciado aumento de su concentración en plasma en respuesta a la inflamación aguda, infección y daño tisular. Una de las causas de tener niveles elevados de PCR es el cáncer (Kinoshita y Tajiri, 2013; Ahmed et al., 2014). Niveles de PCR > 10 mg/L se asocian con el riesgo de mortalidad y recurrencia de CaMa. Por lo que los autores concluyeron que la PCR puede ser un biomarcador, unido a otros, para la supervivencia a largo plazo en las sobrevivientes de cáncer mamario (Villaseñor et al., 2014).

Los niveles de PCR se pueden modular si se logra una pérdida de peso a través de ejercicio y dieta (Selvin et al., 2007). Diversos estudios han evaluado el efecto de cambios en el estilo de vida sobre las concentraciones de PCR circulante y el riesgo de padecer CaMa, en la revisión realizada por Neilson et al. (2009). En esta revisión se identificaron cuatro estudios sobre el papel de la actividad física y el riesgo de CaMa posmenopáusico, en donde se asociaron niveles más altos de actividad física con niveles más bajos de PCR circulante. Por otro lado, en cuanto a la relación entre la calidad de la dieta y los niveles de inflamación crónica, un estudio con sobrevivientes de CaMa reportó que una dieta de mejor calidad determinada por el índice dietario saludable 2005 (HEI-2005, por sus siglas en inglés), la cual se caracteriza por ser alta en el consumo de frutas enteras, verduras verdes y naranjas, legumbres, granos enteros y baja en azúcares, parece estar asociada con un nivel menor de inflamación crónica. Lo anterior debido a que se compararon las dietas de las mujeres después del diagnóstico, en donde aquellas de mejor calidad se asociaban con menores concentraciones de PCR con respecto a dietas de menor calidad, caracterizadas por elevado consumo de grasas saturadas y azúcares, y bajo consumo de frutas, verduras y granos enteros (1.6 mg/L frente a 2.5 mg/L) (George et al., 2010). En otro estudio realizado con personas adultas sanas se vio que las personas con una mayor adherencia a la dieta mediterránea tenían niveles más bajos de PCR en plasma (Boccardi et al., 2013).

2.6.5 Factor de Necrosis Tumoral Alfa

El TNF- α es una proteína proinflamatoria que se ha relacionado con el desarrollo del cáncer mamario, el aumento del grado del tumor y el desarrollo de metástasis. Esta proteína, influye en los genes y enzimas clave implicadas en el metabolismo de estrógenos que conducen a un aumento de los productos de aductos de ADN (Kamel et al., 2012). Los aductos son la unión de un compuesto químico a una molécula biológica, en este caso ADN que resulta de una exposición a carcinógenos. Por lo que Kamel et al. (2012), sugieren que éste puede ser un nuevo mecanismo potencial para la inflamación asociada al CaMa y proporcionar una explicación plausible para el efecto de TNF- α en el riesgo de esta enfermedad.

Soria et al. (2011), sugieren que el TNF- α juega un papel importante en la promoción de la metástasis de CaMa y la recurrencia. Lo anterior, debido a la alta prevalencia en pacientes en los que la enfermedad ha recaído. Además, también se detectó que el TNF- α promueve procesos necesarios para la progresión del CaMa y la recurrencia local como la transición epitelial-mesenquimal, la cual es un conjunto de eventos celulares que permite la conversión de células epiteliales en células migratorias.

Al igual que con la interleucina 6 y la PCR, la actividad física se ha asociado con la reducción de los niveles circulantes de TNF- α . Sin embargo, en un estudio realizado por Jones et al. (2012), no se encontró que el ejercicio moderado aeróbico altere significativamente las concentraciones de IL-6, PCR, o TNF- α . Mientras que en otra publicación se mencionó que parece ser que el ejercicio adecuadamente programado, induce la supresión del TNF- α . Esto es debido a que el músculo en contracción aumenta la expresión génica de la producción de la IL-6, la cual posee efecto lipolítico en el adipocito, y ello estimula la actividad de la lipasa hormono-sensible (Heredia et al., 2009). Con respecto a la dieta, el TNF- α al igual que la IL-6 se asocia al elevado consumo de carbohidratos, grasa (O'Donovan et al., 2011) y carnes rojas (Zhou et al., 2016).

3.HIPÓTESIS

Las participantes del grupo de intervención utilizando la estrategia de entrevista motivacional aumentarán la longitud telomérica y la actividad de la telomerasa y tendrán una mayor disminución de la densidad mamográfica y de los niveles de IL-6, TNF- α y PCR con respecto a las participantes del grupo de comparación utilizando consejería nutricional y de actividad física.

4.OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Evaluar un programa de intervención dietaria y de actividad física en mujeres sobrevivientes de CaMa, utilizando la estrategia de EM en el grupo de intervención (GI) y consejería nutricional y de actividad física en el grupo de comparación (GC), para promover cambios en la densidad mamográfica y en los niveles de biomarcadores moleculares y de inflamación.

4.2. Objetivos Específicos

1. Aplicar un programa de 8 meses utilizando la entrevista motivacional en el grupo de intervención y la consejería nutricional y de salud en el grupo de comparación, para promover cambios en la dieta y actividad física de las mujeres sobrevivientes de cáncer mamario.
2. Comprobar la adherencia de las participantes a una dieta saludable determinando los niveles séricos de α -caroteno, β -caroteno y perfil lipídico a los 0, 4 y 8 meses en ambos grupos.
3. Analizar el impacto de la intervención dietaria y de actividad física utilizando la entrevista motivacional en comparación con la consejería nutricional y de salud sobre la longitud telomérica, la actividad de la telomerasa y los niveles de PCR, IL-6, y TNF- α evaluados en los dos grupos de estudio a los 0 y 8 meses.
4. Evaluar el efecto de la intervención dietaria y de actividad física utilizando la entrevista motivacional en comparación con la consejería nutricional y de salud sobre la densidad mamográfica, analizada en los dos grupos de estudio a los 0 y 8 meses.

5. SUJETOS Y MÉTODOS

5.1 Diseño de Estudio y Selección de Participantes

Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado registrado en clinicaltrials.gov (NCT04096469), en el que se comparó un programa de intervención sobre cambios en la alimentación y actividad física utilizando la estrategia de entrevista motivacional, con respecto a una orientación sobre salud general y consejería nutricional. La intervención tuvo una duración de 8 meses e incluyó a 50 mujeres sonorenses sobrevivientes de CaMa invasivo al momento del diagnóstico en etapas de la I a la IV.

Las participantes fueron seleccionadas del Centro Estatal de Oncología (CEO), después de la revisión de expedientes médicos y otras mujeres fueron reclutadas mediante la publicidad por redes sociales en el periodo de enero de 2016 hasta diciembre de 2018. Para la selección de las participantes se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: ser mayores de 18 años, haber finalizado su tratamiento al menos seis semanas y no más de 24 meses al momento del reclutamiento. No tener otra enfermedad crónica como, infarto al miocardio reciente o angina inestable en los últimos 6 meses, hepatitis crónica, artritis reumatoide, enfermedad/disfunción hepática y diabetes. Además de no padecer una enfermedad psiquiátrica seria (ej. desorden bipolar, esquizofrenia, depresión severa).

Se excluyó del estudio a aquellas mujeres que tuvieran las dos mamas extirpadas, que tuvieran serias restricciones para hacer actividad física, con un régimen dietario o de actividad física prescrito por un médico. Personas que hubieran tenido cirugía para perder peso; aquellas con un IMC menor a 20; que estuvieran tomando medicamentos para perder peso o suplementos dietarios, y que no estuvieran dispuestas a discontinuarlos.

El protocolo de investigación fue aprobado por los Comités de Ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (registro de aprobación: CE/012/2015) y del Centro Estatal de Oncología. Las mujeres que aceptaron participar en el estudio, recibieron una explicación detallada del protocolo del estudio y firmaron un consentimiento informado.

5.2 Definición de Variables y Tamaño de muestra

La variable principal de este estudio fue la de cambios en la longitud telomérica (pares de bases), mediante la cual se determinó el tamaño de muestra. Las variables secundarias fueron: los cambios en la densidad mamográfica (%), actividad de la telomerasa (densidad óptica), concentración de PCR (mg/dl), IL-6(pg/ml), TNF- α (pg/ml). Las variables incluidas en el cuestionario sociodemográfico y de salud respaldaron la aleatorización para iniciar con dos grupos homogéneos en edad, nivel socioeconómico y estado de menopausia, además de las variables respuestas primarias y secundarias y evitar sesgos adicionales. El estado de menopausia fue la variable considerada como la principal para realizar el proceso de aleatorización, así como también el IMC, debido a que estas dos variables pueden modificar el efecto de las variables de interés. Se consideraron como variables de ajuste las relacionadas con la composición corporal: peso corporal (kg), IMC (kg/m^2), circunferencia de cintura (cm), grasa corporal (%), masa libre de grasa (kg).

La adherencia al tratamiento, particularmente el logro de aumentar el consumo de frutas y verduras en la dieta mediante la entrevista motivacional se evaluó mediante el monitoreo de las concentraciones de alfa caroteno ($\mu\text{g}/\text{dl}$), beta caroteno($\mu\text{g}/\text{dl}$), colesterol total (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), HDL colesterol (mg/dl), LDL colesterol (mg/dl), consumo energético total (kcal), porcentaje de kilocalorías de grasa, proteína y carbohidratos, consumo de grasa total (g/d), grasa saturada (g/d), grasa monoinsaturada (g/d), grasa poliinsaturada(g/d), grasas trans (g/d), omega 3 (g/d), omega 6 (g/d), fibra (g/d), azúcares totales (g/d), vitamina D ($\mu\text{g}/\text{d}$), vitamina E ($\mu\text{g}/\text{d}$) y folato ($\mu\text{g}/\text{d}$). Los cambios en la actividad física fueron: pasos diarios realizados y nivel de actividad física en METS.

El tamaño de muestra se calculó con base en un estudio de intervención, en donde se evaluó el efecto de cambios en el estilo de vida en la actividad de la telomerasa y longitud telomérica (Ornish et al., 2013). Por lo que, se consideró una reducción en los niveles de longitud telomérica relativa promedio de 0.008 ± 0.008 unidades en el GI y de 0.002 ± 0.004 unidades en el GC equivalente a 8 meses de intervención, un alfa=0.05 y un poder del estudio del 80%, obteniendo un tamaño de muestra para cada grupo de 18 mujeres. Así que, el tamaño de muestra se adjudicó a 25 para cada grupo considerando un 20% de pérdidas en el seguimiento.

5.3 Aleatorización

Una vez que las participantes potenciales cumplieron los criterios de inclusión, firmaron la carta de consentimiento informado y se realizaron las mediciones basales. Un investigador externo a nuestra institución realizó el proceso de aleatorización vía electrónica con un programa diseñado Ex profeso para este estudio. La aleatorización fue estratificada con un diseño de bloques aleatorios dentro de cada estrato. Las variables principales de estratificación fueron el estado de menopausia (variable que afecta el riesgo de incidencia de la enfermedad) y el índice de masa corporal (IMC). La asignación al grupo de entrevista motivacional (GI) o al grupo tradicional (GC) se mantuvo balanceada de manera aleatoria en bloques de 10 participantes. (Figura 3).

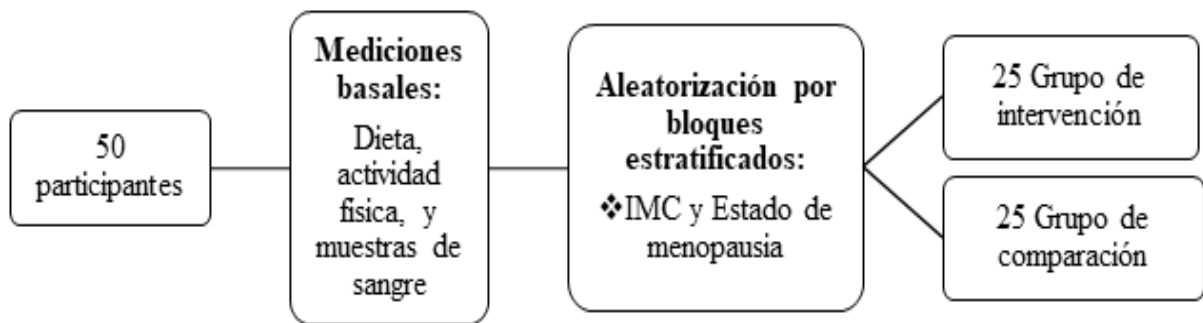


Figura 3. Esquema del diseño de estudio y aleatorización

5.4 Programa de Intervención Dietaria y de Actividad Física

5.4.1 Objetivos del Programa de Intervención con Entrevista Motivacional

La intervención dietaria se utilizó para promover cambios en el estilo de vida saludable a través de la aplicación de la EM durante 8 meses en sobrevivientes de CaMa. Para promover estilos de vida saludable se siguieron las recomendaciones otorgadas por las asociaciones internacionales de cáncer. Los objetivos dietarios fueron reducir el consumo de la energía total proveniente de grasa al 20%, consumir al menos 6 porciones de vegetales y frutas diariamente, incrementar la ingestión

de fibra, disminuir el consumo de azúcares simples, y mantener un peso corporal saludable. Mientras que el objetivo de la actividad física fue incrementar poco a poco el número de pasos realizados por día, hasta caminar al menos 4000 pasos adicionales a los que caminan normalmente. El cumplimiento del objetivo de incrementar el consumo de frutas y verduras, se monitoreo con la evaluación de los niveles de alfa caroteno y beta caroteno en suero. Los cambios en el consumo de grasa y azúcares se monitorearon con el análisis del perfil de lípidos en las participantes.

5.4.2 Intervención Nutricional y Actividad Física con la Entrevista Motivacional

Para aplicar la estrategia de EM al grupo de intervención, nuestro equipo de trabajó recibió un curso de capacitación con una duración de 16 horas, impartido por la maestra Patricia Juárez Mendoza, quien pertenece a la Red de Entrevistas de Motivación de Capacitadores (MINT, por sus siglas en inglés). Se diseñó un manual específico para el GI basado en las recomendaciones dietarias y de actividad física establecidas por las organizaciones de cáncer a nivel mundial con las secciones: Nutrición, Actividad Física, Salud en General, Recetas y un glosario de términos nutricionales. La sección de nutrición contenía información acerca del etiquetado e información nutricional de alimentos, los beneficios de consumir frutas y verduras (crucíferas, verduras color naranja y verde oscuro), cómo medir porciones de frutas y verduras, la jarra del buen beber, granos enteros y leguminosas, consumo de grasa y azúcares. Así como los beneficios de la actividad física y distintos tipos de ejercicio físico para incrementar los niveles de actividad física.

Por lo tanto, este manual con enfoque motivacional, se utilizó de apoyo para facilitar el establecimiento de metas dietarias y de actividad física de acuerdo a los objetivos el programa de intervención. Es decir, se diseñó para que las participantes de este grupo pudieran obtener información adecuada sobre alimentación y estilo de vida saludable que les pudieran ayudar a ir identificando dudas, debilidades y fortalezas sobre su estilo de vida, y así mismo ellas poder establecer sus propias metas dietarias y de actividad física.

Las sesiones de EM se llevaron a cabo en dos modalidades: en persona en el domicilio de la participante y por vía telefónica. La sesión fue de manera individual y guiadas por una nutrióloga

y un psicólogo previamente entrenados, la duración de cada sesión fue de 30 a 50 minutos, en las cuales se abordaban temas relacionados a alimentación saludable y actividad física. Al final de cada sesión las participantes se establecían las metas de cambio específicas para alimentación y la realización de ejercicio físico. El tiempo total de la intervención duró 8 meses. La primera sesión se realizó dentro de los primeros 15 días después de la primera visita (línea base) y siguió realizándose dos veces por mes durante los primeros 4 meses, y mensual durante los últimos 4 meses. Entre cada sesión se realizaron llamadas telefónicas para promover la adherencia al programa y resolver dudas que pudieran presentarse.

5.4.3 Consejería Nutricional y de Actividad Física Tradicional.

En el GC se realizó una orientación tradicional nutricional y de salud física, la cual consistió en otorgarles información a las participantes sobre las recomendaciones de una alimentación adecuada para sobrevivientes de CaMa, consejos para aumentar sus niveles de actividad física y los beneficios que le proporcionan a su salud integral. Toda esta información se les otorgó por escrito en un manual de alimentación y estilo de vida saludable diseñado especialmente para el grupo de comparación, el cual contenía información de manera general sobre un estilo de vida saludable. Este manual incluyó la explicación del plato de buen comer, la jarra del buen beber, cómo medir una porción, consejos básicos para llevar una alimentación sana, recetas regionales y alternativas saludables, actividad física y sus beneficios y una sección de autoayuda para el bienestar emocional.

La indicación en este grupo fue leer sobre el contenido de la guía para posteriormente resolver dudas y vigilar la participación activa en el programa. A diferencia del grupo de EM, en este grupo no se manejaron metas dietarias ni de actividad física. Las sesiones también fueron de manera individual en el domicilio de la participante, y la primera visita se realizó a los 15 días posteriores de la entrega del manual, de manera quincenal los primeros 4 meses y de manera mensual después del cuarto mes.

5.4.4 Esquema de Intervención.

En la figura 4 se muestra el esquema del programa de intervención. Una vez que la participante fue reclutada, se le aplicó el cuestionario sociodemográfico y de salud, se realizaron las mediciones basales de dieta (consumo energético, grasa y vitaminas), actividad física (pasos diarios realizados y nivel de actividad física), composición corporal (peso, talla, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa y masa libre de grasa) y la toma de muestra sanguínea para el análisis basal de carotenos séricos, perfil de lípidos, longitud telomérica, actividad de la telomerasa, PCR, IL-6 y TNF- α . Para el análisis de la densidad mamográfica, se recolectaron las placas de mamografía más cercana al inicio del programa y la más cercana a la finalización del mismo.

La colección de la información se llevó a cabo de manera igual en los dos grupos. Después de la línea base (día 1), se volvieron a repetir las evaluaciones a los 4 meses de seguimiento para evaluar la adherencia al programa con respecto a los cambios en los objetivos dietarios y de actividad física, por lo tanto, se realizó la evaluación dietaria y de actividad física, así como el análisis de carotenos séricos y perfil de lípidos.

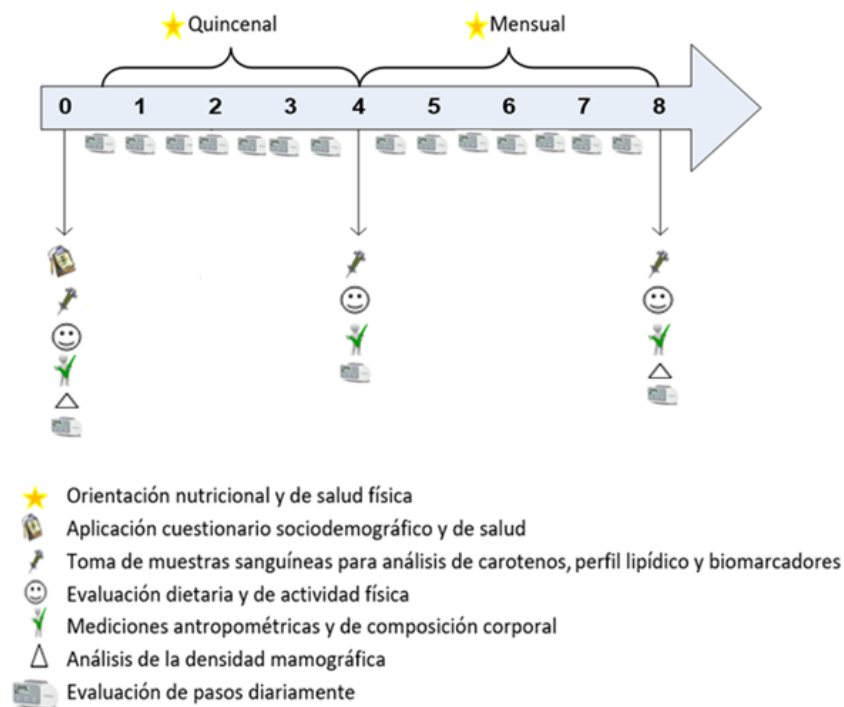


Figura 4. Esquema de seguimiento durante los 8 meses de estudio.

5.5 Cuestionario Sociodemográfico y de Salud

Se aplicó un cuestionario sociodemográfico y de salud a las participantes, el cual se conformó por preguntas sobre características socioeconómicas y de vivienda, historial médico, uso de medicamentos, historial familiar de cáncer, historial reproductivo, uso de anticonceptivos hormonales y terapia hormonal, consumo de alcohol y tabaco.

5.6 Estimación Dietaria

Para evaluar la adherencia a los cambios de la dieta, el consumo dietario se estimó utilizando dos recordatorios de 24 horas no consecutivos por periodo de evaluación. Esta encuesta dietaria consiste en que la entrevistada señale el tipo y la cantidad de alimentos que consumió durante las 24 horas anteriores a la entrevista. Para ayudar a recordar y cuantificar la cantidad de alimentos consumidos, se les mostraron a las participantes modelos de plástico y de cartón de alimentos, así como utensilios de cocina previamente identificados con su capacidad de peso y volumen. El contenido de nutrientes se calculó a partir del uso de un diccionario de alimentos basado en el banco de datos de alimentos de la USDA, en el del Instituto Nacional de Nutrición y en la base de composición de alimentos del Centro de Investigación en Investigación y Desarrollo, A.C. (Grijalva et al., 1995).

5.7 Estimación de Actividad Física

Para evaluar la adherencia a la realización de actividad física, el nivel de esta actividad en las participantes se estimó por medio del conteo de los pasos realizados con un podómetro (Omron HJ-320) y mediante la aplicación de un diario de actividad física de siete días validado por Haggarty et al. (1997), modificado para tres días. En este instrumento se reportan las actividades

realizadas cada 15 minutos durante 24 h de dos días entre semana y un fin de semana típico. Posteriormente se codificaron las actividades y se capturaron en una base de Excel, la cual codifica a múltiplos de metabolismo basal (mMB). Esta base de Excel, fue adaptada por la Dra. Martha Nydia Ballesteros de la Coordinación de Nutrición (comunicación personal). Una vez que se obtuvieron los resultados, se clasificó a cada participante por nivel de actividad física en mMB de acuerdo a la clasificación para adultos.

5.8 Evaluación Antropométrica

Para evaluar indirectamente la adherencia a la dieta, en específico a la disminución del consumo de grasas y azúcares y por ende del consumo energético, se tomaron medidas de peso corporal, estatura, circunferencia de cintura y cadera de acuerdo al procedimiento estandarizado descrito por Lohman et al. (1988). El peso se determinó por medio del uso de una balanza electrónica portátil (AND FG-150K con 0.05 kg de precisión) y la estatura con un estadiómetro portátil (Seca, con medida máxima de 230 mm y divisiones de 1mm). La medición de la cintura y cadera se llevó a cabo con una cinta métrica de fibra de vidrio. Con la medición del peso y la talla se obtuvo el cálculo del IMC (kg/m^2) de las participantes.

5.9 Evaluación de la Composición Corporal Mediante el Método de Absorciometría de Rayos X Doble Energía (DXA)

Se evaluó la composición corporal de las participantes por Absorciometría de Rayos X de Doble Energía (DXA) (Hologic DQR 4500, Hologic, Waltham, EE.UU.), las mediciones y la edición de los escáneres se realizaron de acuerdo con el protocolo publicado (Rolland et al., 2009). Por lo tanto, se estimó la masa grasa corporal, el contenido total de tejido magro y mineral óseo. La calibración diaria de DXA se realizó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Para la medición correcta de la composición corporal, la persona se encontraba en condiciones de ayuno,

se colocó una bata para estudios radiométricos, y no vestía objetos metálicos, como anillos, aretes, pulseras, u otros. Para llevar a cabo la medición, la persona se colocó en posición de decúbito dorsal sobre la plataforma de exploración del DXA y permaneció inmóvil hasta el final de la prueba. La composición corporal se cuantificó mediante el principio de atenuación descrito por Hemysfield et al. (1990).

5.10 Toma de Muestra Sanguínea

Se tomó una muestra de 22 mL de sangre de la vena antecubital después de 12 horas de ayuno. La sangre se colectó en dos tubos vacutainer con anticoagulante EDTA de 6 mL y en dos tubos vacutainer con gel y activador de coagulación de 5 mL. Posteriormente, se procesó la sangre y se almacenó a -80°C de acuerdo a los requerimientos de análisis para cada biomarcador.

5.11 Evaluación Bioquímica

5.11.1 Cuantificación de Carotenoides Totales

Para evaluar la adherencia al consumo de frutas y vegetales, la determinación de alfa-caroteno y beta-caroteno se realizó en suero sanguíneo por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) de acuerdo al método descrito por El-Sohemy et al. (2002). Se utilizó una columna C₁₈ microsorb, tetrahidrofurano, metanol grado HPLC, acetato nitrilo como fase móvil y estándares de alfa-caroteno y beta-caroteno.

5.11.2 Evaluación del Perfil Lipídico

Para evaluar la adherencia al consumo de grasas, el colesterol total y triglicéridos se cuantificaron

por el método enzimático mediante juegos de reactivos comerciales CHOD-PAP (RANDOX) en plasma sanguíneo. El colesterol HDL se midió en el sobrenadante después de la precipitación de las lipoproteínas por el método de precipitación con ácido fosfotúngstico (RANDOX) y la concentración de LDL se obtuvo mediante la diferencia de la concentración de colesterol total y el sobrenadante.

5.12 Determinación de la longitud telomérica y actividad de la telomerasa

5.12.1 Extracción de ADN y Células Mononucleares

Se extrajo ADN de muestras de sangre total de las participantes siguiendo las instrucciones del kit QIAamp ADN Mini (QIAGEN), se cuantificó el ADN en un Nanodrop (OneDrop) y se procedió a almacenar las muestras a -80°C hasta su uso.

Se aislaron células mononucleares (CMN) de sangre periférica mediante la técnica de gradiente de centrifugación Ficoll-Paque desarrollado por Boyum (Boyum y Scand, 1968) con las siguientes modificaciones: no se diluyó la sangre total, se procedió a centrifugar la sangre total (3 ml de sangre por 2 ml de ficoll) a 1600 rpm, a 25°C durante 30 minutos sin freno, se procedió a separar las CMN. Posteriormente se realizó un lavado utilizando Solución Salina Equilibrada de Hank suplementada con antibióticos (1% de penicilina, 0.4% de anfotericina B y 0.5 % de gentamicina), y se resuspendió el pellet celular en 1 mL de suero fetal bovino (SFB) inactivado estéril. Se realizó el conteo celular en una cámara de Neubauer y se procedió a congelar las PBMC con 90% de SFB y 10% de dimetilsulfóxido a -80°C hasta su utilización.

5.12.2 Cuantificación de Longitud Telomérica Absoluta

La longitud telomérica se midió por duplicado en muestras de ADN (5 ng/ μL) extraído de sangre

total mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR). Esta técnica consistió en evaluar la longitud de los telómeros con respecto a un ADN de referencia estándar, expresado como proporción de genes de copia única, de acuerdo a la metodología descrita por Cawthon (2002), con modificaciones para este estudio. Se utilizó Power SYBR I master mix 2x (Applied Biosystems) para las reacciones de amplificación y los primers utilizados para el gen de telómeros fueron teloF (5'-CGGTTTGGTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTT-3') y teloR (5'-GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCC TTACCCTTACCCT-3') a una concentración final de 100 nmol/L y los primers del gen de copia única 36B4, fueron 36B4F (5'-CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC-3') y 36B4R (5'-CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA-3') a una concentración final de 100 nmol/L. Las concentraciones finales de reactivos de PCR en ambos genes para la reacción de 20 µL fueron: Power SYBR I master mix 1x, primer forward 0.1 µM, primer reverse 0.1 µM y DNA 20 ng total. El ensayo se llevó a cabo en un termociclador de la marca Step One System 130 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Las condiciones de amplificación para el gen de telómeros y 36B4 fueron: 10 minutos a 95°C, seguido de 40 ciclos de 95°C durante 15 segundos, 60°C durante 1 minuto, seguidos de 15 segundos a 72°C seguidos de la curva de disociación (melt). Se utilizó como control positivo ADN de la línea celular U937.

Se realizó una curva estándar con ADN de la línea celular U937 para cada gen (Telómeros y 36B4) realizando diluciones seriadas con diferentes concentraciones de ADN partiendo de 444 hasta 0.004 ng, la pendiente para la curva de telómeros fue de -3.48, con una r^2 de 0.99 y eficiencia de 93.4%, para el gen constitutivo 36B4 la pendiente fue de -3.2, la r^2 de 0.99 y eficiencia de 103%. Los datos fueron analizados en el programa StepOne versión 2.0. Los valores de umbral de ciclo (Ct) del gen de telómeros fueron normalizados con los valores de Ct del gen endógeno 36B4. La cuantificación de la longitud telomérica absoluta por el método de delta-delta Ct ($\Delta\Delta Ct$) se realizó siguiendo la metodología descrita por Weischer et al. (2012), utilizando como estándar la línea celular U937 que tiene una longitud telomérica conocida de 6300 bases par medida por el ensayo de fragmento de restricción de telómeros (TRF, por sus siglas en inglés) (Seimiya et al., 2002).

Primeramente, se obtuvo el factor de calibración de normalización para cada placa, el cual se calculó obteniendo la relación del promedio de las Ct del control positivo U937 del gen de telómeros entre la Ct de la línea celular U937 del gen de telómeros de la placa correspondiente

(Factor = \bar{x} Ct tel U397 de todas las placas/Ct tel U937 de la placa). Por consiguiente, para obtener los valores de las Ct de las muestras calibradas se multiplicó la Ct de cada muestra por el factor de calibración de la placa correspondiente. Luego usamos el cálculo de $\Delta\Delta$ Ct para obtener la longitud de telómeros de cada muestra de las participantes (X) con las siguientes fórmulas: Δ Ct X= Ct36B4 X calibrada – Ct tel X calibrada, Δ Ct U937= Ct 36B4 U937 – Ct tel U937 y $\Delta\Delta$ Ct = Δ Ct X - Δ Ct U937. La longitud absoluta del telómero de las muestras se calculó con la siguiente fórmula: $2^{\Delta\Delta$ Ct * 6300 pares de base.

5.12.3 Evaluación de la Actividad de la Telomerasa

La actividad de la telomerasa se midió en PBMC aisladas de sangre periférica por duplicado. Para la determinación de la actividad de la telomerasa se utilizó el kit diagnóstico de TeloTAGGG telomerasa PCR ELISA (Roche), el cual consiste en un inmunoensayo de enzimas fotométricas para la detección de la actividad de la telomerasa, utilizando el Protocolo de Amplificación de Repetición Telomérica (TRAP). Los valores de absorbancia se midieron a 450 nm y la segunda lectura para obtener un valor de referencia fue de 690 nm. Los valores de absorbancia (Δ A: $A_{450nm} - A_{690nm}$) mayores a 0.2 unidades son considerados como positivos a la actividad de la telomerasa.

5.13 Análisis de Densidad Mamográfica

El análisis de la densidad mamográfica se llevó a cabo en el laboratorio de la Dra. Maskarinec en el Hawaii Cancer Research Center mediante el escaneo de la mamografía, utilizando el equipo VIDAR's Diagnostic PRO, el cual tiene un rango de detección de densidad óptica de 0.07 a 4 y resolución de 44.5 micras. Se midió el área total de la mama y se identificó el tejido denso. El porcentaje de densidad mamográfica se calculó por medio del conteo de píxeles del parénquima de la mama que se localiza en el área densa. Para ello, se utilizó el software Cumulus, el cual es un método de umbral semiautomático asistido por computadora que permite la detección de los bordes para delinear la mama y medir el área densa total de la misma.

5.14 Cuantificación de Biomarcadores de Inflamación

5.14.1 Determinación de TNF- α

Se cuantificó la concentración del TNF- α por duplicado a partir de muestras de sueros de las participantes utilizando el kit de inmunoensayo enzimático (ELISA) de alta sensibilidad para humanos (USA & Canada, R&D Systems, Inc.). El rango de detección del ensayo fue de 0.156 a 10 pg/mL con la dosis mínima detectable de 0.022 pg/mL. La absorbancia se midió a 450 nm en un lector de ELISA modelo 680 (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Las concentraciones se cuantificaron usando un modelo logístico de 4 parámetros en el programa gratuito en línea elisaanalysis.com (Elisakit.com Pty Ltd).

5.14.2 Determinación de Interleucina 6

Para determinar los niveles séricos de IL-6, se utilizó una matriz de microesferas de citometría de sensibilidad alta con un anticuerpo acoplado para IL-6 humana, el ensayo se realizó siguiendo el protocolo del Master buffer kit de sensibilidad alta del fabricante (BD, Biosciences). El intervalo de detección del ensayo fue de 274 a 200,000 fg/mL. Las muestras se adquirieron según el protocolo descrito por BDBiosciences en un citómetro FACS Aria III (BD, Biosciences), y los resultados fueron analizados en el programa FCAP versión 3.0 (BD, Biosciences).

5.14.3 Determinación de PCR

Los niveles séricos de PCR se cuantificaron con el kit de ELISA para PCR humana, siguiendo el protocolo del fabricante (Abcam, 181416). Las muestras se cuantificaron por duplicado utilizando

una curva de referencia estándar (intervalo de 0 a 1000 pg/mL) con un límite de detección de dosis mínima detectable de 4 pg/mL. La absorbancia se midió a 450 nm en un lector de ELISA modelo 680 (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Los resultados fueron analizados usando un modelo logístico de 4 parámetros en el programa gratuito en línea elisaanalysis.com (Elisakit.com Pty Ltd).

5.15 Análisis Estadísticos

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y de salud, y de los biomarcadores. Para determinar las diferencias de las variables de interés basales entre las participantes del GI donde se aplicó la EM y del GC donde se proporcionó consejería nutricional y de salud física, se realizó la prueba de comparación de medias t-Student para dos muestras independientes para las variables continuas, y la prueba de Chi cuadrada para variables categóricas. Para evaluar el efecto de los cambios en la dieta y actividad física en las variables de interés a los 4 y los 8 meses de las participantes que culminaron el seguimiento del programa, se realizaron pruebas t-Student para dos muestras independientes. En las pruebas se comparó el valor del delta de cada variable de interés (Δ : Valor_{final}-Valor_{inicial}) entre el GI y el GC. También se consideró el principio de intención a tratar, el cual consistió en un análisis con modelos lineales de predicción para obtener aquellos valores de las pérdidas durante el seguimiento. Se llevaron a cabo análisis exploratorios con la prueba t pareada para ver el efecto del cambio (antes y después del tratamiento) de nuestras variables de interés en cada grupo de estudio. El análisis estadístico se llevó a cabo en el paquete estadístico STATA versión 12 y se consideró una $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativa.

6. RESULTADOS

De los 1032 casos de CaMa identificados, el 92.3 % no cumplió con los criterios de selección, entre los principales motivos fueron que el 26.3% eran foráneas, 12.3% excedía el tiempo de finalización del tratamiento, el 7.5% padecía diabetes, 2.7% tenían metástasis, 2.2 % eran casos reincidentes y el 1.5% tenían enfermedad tiroidea, entre otros (Figura 5).

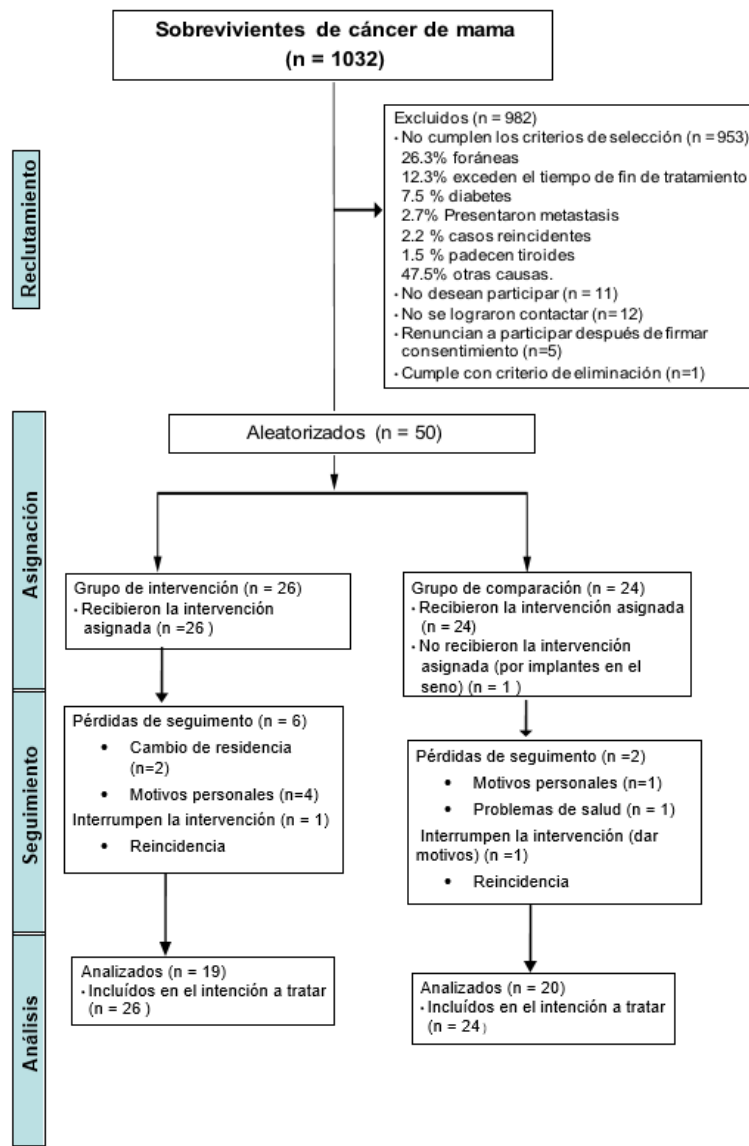


Figura 5. Diagrama de flujo de participantes del estudio.

Del resto de participantes elegibles, a 12 no se logró contactar debido a que habían cambiado de teléfono registrado o no se les localizó en el domicilio registrado y 11 participantes no desearon participar. Por lo tanto, 56 participantes decidieron aceptar participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado, de las cuales 1 participante fue eliminada antes del proceso de aleatorización debido a que se puso implantes y 5 participantes decidieron no participar en el estudio después de haber firmado la carta de consentimiento. Por lo tanto, fueron aleatorizadas 50 mujeres sobrevivientes de CaMa, asignadas 26 al GI y 24 al GC (Figura 5).

En el cuadro 1 se muestran los datos basales de las características generales de las sobrevivientes de cáncer mamario asignadas al GI y al GC. Podemos observar que en la mayoría de las variables no se encontraron diferencias significativas entre los grupos después de la aleatorización ($p > 0.05$), lo que nos demuestra que la aleatorización se realizó de manera adecuada. Solo se encontraron diferencias en los valores basales del número de pasos realizados por día, el cual fue mayor en las participantes del GC.

De las 50 participantes incluidas en este estudio, la edad promedio fue de 48 años, el 38% de las mujeres eran premenopáusicas, mientras que el 62% se encontraban en la etapa posmenopáusica. En cuanto al tipo de terapia que recibieron, el 24% de las mujeres fueron tratadas sólo con quimioterapia, el 10% recibieron radioterapia, 50% fueron tratadas con quimioterapia y radioterapia, el 2% se sometió a una mastectomía radical y del 14% no se obtuvo el dato. El nivel socioeconómico de las participantes se distribuyó de la siguiente manera, el 50% ($n=25$) perteneció a nivel bajo con un ingreso mensual promedio en el hogar menor a 10,950 pesos, el 32% ($n=16$) tenían un nivel medio con un ingreso mensual entre 10,950 y 21,900 pesos y el 12% (6) tuvieron un nivel alto con un ingreso mensual mayor a 21,900 pesos, mientras que el 6% ($n=3$) de la población de estudio decidió no contestar. No hubo diferencias en los estratos de nivel socioeconómico entre los grupos de estudio ($p>0.05$).

Con respecto a las mediciones basales de composición corporal, las participantes tuvieron una media de IMC de 30.14 kg/m² en el GI y de 29.6 kg/m² para el GC, lo que indica la presencia de sobrepeso y obesidad en la población de estudio. Así mismo, el porcentaje de grasa corporal en ambos grupos superó lo recomendado por la Asociación Dietética Americana (>30 %) con un valor

promedio de 43% indicando la presencia de obesidad. Además, el nivel de actividad física en ambos grupos se clasificó como sedentario con un valor promedio de 1.56.

Cuadro 1. Características generales de las participantes por grupo asignado.

Variable	Grupo de intervención (n=26)	Grupo de comparación (n=24)	p
Edad (años)*	49.3 ± 10.6	48.04 ± 9.5	0.61
Menopausia			
Premenopausia %(n)	34.78 (9)	45.83 (11)	0.44
Postmenopausia %(n)	65.22 (17)	54.17 (13)	
Peso (kg)*	76.66 ± 17.0	73.56 ± 13.7	0.49
IMC (kg/m ²)*	30.14 ± 7.0	29.60 ± 5.0	0.75
Grasa corporal (%)	43.9 ± 6.3	43.8 ± 6.2	0.92
Masa libre de grasa (kg)*	39.7 ± 7.2	38.4 ± 6.2	0.49
Nivel de actividad física*	1.56 ± 0.1	1.55 ± 0.1	0.73
Pasos realizados por día*	4430.3 ± 1616.3	6036.3 ± 2576.3	0.01

n: tamaño de muestra; *: Valores expresados en media ± DS; nivel de significancia en la prueba t Student para dos muestras independientes; Diferencias significativas (p≤0.05); IMC: índice de masa corporal.

En cuanto a las variables de adherencia en la línea basal (cuadro 2), en ningún caso hubo diferencias significativas (p > 0.05) entre las variables de perfil de lípidos, carotenos séricos y dieta entre los dos grupos. El consumo energético en ambos grupos fue muy similar, en promedio consumieron más de 1750 kilocalorías por día, así mismo la distribución del consumo energético por macronutrientes fue muy similar. El consumo de fibra fue 22.6 gramos por día en el GI y 21.5

gramos por día en el GC, y el consumo de azúcares totales fue de 91.2 y 82.5 gramos por día, respectivamente.

Cuadro 2. Niveles basales de variables de adherencia en los dos grupos de estudio.

Variable	Grupo de intervención (n=26)	Grupo de comparación (n=24)	p
Colesterol (mg/dl)*	215.4 ± 55	219.34 ± 73.3	0.83
Triglicéridos (mg/dl)*	201.3 ± 120.3	203 ± 74.4	0.95
HDL-C (mg/dl)*	44.3 ± 15.6	47.4 ± 13.1	0.45
LDL-C (mg/dl)*	130.9 ± 56.8	131.3 ± 68.4	0.98
α-caroteno (µg/dl) ±	7.7 (1.8, 9.5)	3.3 (1.2, 8.2)	0.21
β-caroteno (µg/dl) ±	12.3 (2.9, 19.9)	11.2 (3.7, 49.2)	0.64
Energía (Kcal/día)*	1865.1 ± 701.4	1747.5 ± 586.1	0.54
%Kcal grasa*	31.6 ± 9.1	26.3 ± 8.7	0.055
%Kcal proteína*	16.5 ± 6.3	16.9 ± 4.3	0.94
%Kcal CHO*	51.8 ± 12.2	56.5 ± 10.3	0.12
Fibra (mg/día)*	22.6 ± 11.3	21.5 ± 9.0	0.79
Azúcares totales (g/día)*	91.2 ± 61.2	82.5 ± 66.2	0.61

n: tamaño de muestra; Valores expresados en *: media ± DS; ±: mediana e intervalo intercuartilar; p: nivel de significancia en la prueba t-Student para dos muestras independientes o U-Mann Whitney; Diferencias significativas (p≤0.05); HDL-C: colesterol de alta densidad; LDL-C: colesterol de baja densidad.

En el cuadro 3, se muestran los valores basales de los biomarcadores de interés, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los dos grupos. Los niveles séricos detectados para IL-6 y TNF- α en ambos grupos fueron menos a 1 pg/ml. La concentración de PCR séricas detectadas fueron más altas en comparación con los otros marcadores de inflamación, en el GI los niveles de PCR fueron de 3.5 mg/L y en el GC de 4.7 mg/L. La mediana de la longitud de telómeros en el GI fue de 2820 pb y de 2302.3 pb en el de comparación. La actividad de la telomerasa en las sobrevivientes de CaMa no fue detectada a nivel basal ni después del seguimiento.

Cuadro 3. Niveles basales de biomarcadores en los dos grupos de estudio.

Variable	Grupo de intervención (n=26)	Grupo de comparación (n=24)	p
Biomarcadores			
Densidad mamográfica (%)*	26.47 \pm 13	26.54 \pm 9	0.98
Proteína C reactiva (mg/L) \pm	3.5 (2.4, 14.1)	4.7 (2.2, 14.9)	0.57
Interleucina 6 (pg/mL) \pm	0.5 (0.1, 1.9)	0.6 (0.08, 1.4)	0.99
TNF- α (pg/mL) \pm	0.98 (0.34, 1.24)	0.79 (0.45, 1.03)	0.71
Longitud telomérica (pb) \pm	2820 (1564, 4832.7)	2302.3 (1581.4, 3843.5)	0.44

n: tamaño de muestra; *: Valores expresados en media \pm desviación estándar y nivel de significancia p de la prueba t Student para dos muestras independientes; \pm : Valores expresados en mediana e intervalo intercuartil, nivel de significancia en la prueba U-Mann Whitney; Diferencias significativas ($p \leq 0.05$); pb: pares de bases.

6.1 Cambios en las Variables de Adherencia a la Dieta Saludable

Como se puede observar en el cuadro 4, en ambos grupos de participantes hubo una reducción en

el onsumo energético a los 4 y 8 meses de estudio (GI: $\Delta = -354 \pm 875.2$ vs GC: $\Delta = -342.4 \pm 685.4$). El consumo de kilocalorías provenientes de proteína a los 4 meses del estudio disminuyó en el GI ($\Delta = -0.57 \pm 5.5$) y aumentó en el de comparación ($\Delta = 1.08 \pm 8.6$), mientras que a los 8 meses aumentó en el GI ($\Delta = 1.2 \pm 5.1$) y hubo una reducción en el GC ($\Delta = -0.09 \pm 6.6$). El % de kilocalorías provenientes de carbohidratos disminuyó en el GC a los 4 meses ($\Delta = -2.6 \pm 15$), y a los 8 meses esta disminución se mantuvo igual, mientras que en el GI hubo un incremento a los 4 meses ($\Delta = 6.3 \pm 15$), pero éste disminuyó a los 8 meses ($\Delta = 2.8 \pm 8.7$). En cuanto al % de kilocalorías provenientes de grasa, la cual es una meta de la intervención, disminuyó significativamente en el GI a los 4 meses ($\Delta GI = -5.9 \pm 13.1$ vs $\Delta GC = 1.5 \pm 10.4$, $p=0.03$) y esta disminución se mantuvo a los 8 meses de estudio en el GI ($\Delta = -4.1 \pm 9$), mientras que en el GC se incrementó el consumo ($\Delta = 3.4 \pm 12.6$); esta diferencia entre grupos fue cercana a la significancia estadística ($p=0.052$).

En el mismo cuadro 4 se aprecia que en el GI disminuyó el consumo de grasa saturada a los 4 y 8 meses de estudio ($\Delta = -5.3 \pm 15.5$ y $\Delta = -5.8 \pm 13.9$) mientras que en el GC fue menor la reducción, sin haber diferencias significativas entre los grupos. Con respecto al consumo de ácidos grasos omega 3, en ambos grupos disminuyó su consumo, sin embargo, esta disminución fue mayor significativamente en el GC a los 4 meses ($\Delta GC = -0.8 \pm 1.5$ vs $\Delta GI = -0.09 \pm 0.5$; $p=0.04$) con respecto al GI que solo se detectó una ligera reducción, y esta tendencia se mantuvo a los 8 meses ($\Delta GC = -0.9 \pm 1.6$ vs $\Delta GI = -0.04 \pm 1$; $p=0.05$). El aumento en el consumo de fibra fue una meta del presente estudio, y este aumentó a los 4 y 8 meses en el GI ($\Delta = 5.6 \pm 12.2$ y $\Delta = 1.7 \pm 14.4$). Otra de las metas fue la reducción en el consumo de azúcares totales y en ambos grupos se redujo su consumo a los 4 y 8 meses de seguimiento (GI: $\Delta = -1.5 \pm 101$ y $\Delta = -26.3 \pm 70.1$; GC: $\Delta = -12.3 \pm 82.3$ y $\Delta = -10.8 \pm 3.3$). No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto al consumo de vitamina D y vitamina E. En cuanto al consumo de folato (vitamina B9), el consumo de incrementó significativamente a los 4 meses en el GI con respecto al GC donde se reportó una disminución de su ingesta ($\Delta = 107 \pm 246.3$ vs $\Delta = -59.2 \pm 291$, $p=0.04$), mientras que a los 8 meses no hubo diferencias significativas de su consumo entre los grupos de estudio ($p=0.61$).

Cuadro 4. Cambios en el consumo dietario de las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.

	Grupo de intervención		Grupo de comparación		p	
	Δ 4 meses (n=22)	Δ 8 meses (n=19)	Δ 4 meses (n=23)	Δ 8 meses (n=20)	4 meses	8 meses
Energía (Kcal)	-48.5 \pm 905.2	-354.0 \pm 875.2	-448.3 \pm 771.7	-365.3 \pm 694	0.11	0.96
% Kcal provenientes de proteína	-0.57 \pm 5.5	1.2 \pm 5.2	1.08 \pm 8.6	-0.09 \pm 6.8	0.70*	0.36*
% Kcal provenientes de CHO	6.3 \pm 15	2.8 \pm 8.7	-2.6 \pm 15	-2.6 \pm 15.4	0.052	0.18
% Kcal provenientes de grasa	-5.9 \pm 13.1	-4.1 \pm 9.0	1.5 \pm 10.4	3.4 \pm 12.6	0.03	0.052
Grasa total (g)	-17.5 \pm 44.4	-21.2 \pm 43.1	-11.4 \pm 34.4	-5.3 \pm 30.3	0.60	0.18
Grasa saturada (g)	-5.3 \pm 15.5	-5.8 \pm 13.9	-3.2 \pm 10.2	-0.8 \pm 9.8	0.83*	0.19
Grasa monoinsaturada (g)	-6.3 \pm 15.6	-7.2 \pm 14.1	-1.4 \pm 11.8	1.1 \pm 10.8	0.40*	0.04
Grasa poliinsaturada (g)	-1.8 \pm 6.2	-2.9 \pm 6.8	-0.7 \pm 4.5	-0.2 \pm 4.2	0.90*	0.24*
Grasa trans (g)	-0.4 \pm 1.4	-0.2 \pm 2.3	-0.5 \pm 1.0	-0.5 \pm 1.3	0.7	0.65
Omega 3	-0.09 \pm 0.5	-0.04 \pm 1.0	-0.8 \pm 1.5	-0.9 \pm 1.6	0.04	0.10*
Omega 6	-0.6 \pm 4.8	-1.4 \pm 5.1	-0.5 \pm 4.5	-0.03 \pm 3.9	0.55*	0.33
Fibra (g)	5.6 \pm 12.2	1.7 \pm 14.4	-0.9 \pm 11.8	0.6 \pm 15.1	0.07	0.81
Azúcares totales (g)	-1.5 \pm 101	-26.3 \pm 70.1	-12.3 \pm 82.3	-12.6 \pm 33.1	0.85*	0.38*
Vit D (μg)	-0.09 \pm 5.7	0.3 \pm 3.6	-4.3 \pm 15.2	3.34 \pm 8.8	0.22*	0.53*
Vit E (μg)	-0.7 \pm 3.7	-1.0 \pm 6.4	-0.54 \pm 3.6	-0.1 \pm 2.7	0.85	0.49*
Folato (μg)	107 \pm 246.3	121 \pm 345.5	-59.2 \pm 291	68.3 \pm 281	0.04	0.61

n: tamaño de muestra; Δ : Valor final – valor inicial; datos expresados en media \pm DE y nivel de significancia de los Δ en la prueba t Student para muestras independientes; * nivel de significancia de los Δ en la prueba U-Mann Whitney; diferencias significativas ($p \leq 0.05$).

En el cuadro 5, se muestran los resultados de los cambios en los niveles séricos de α -caroteno y β -caroteno, los cuales reflejan el consumo de frutas y verduras ricos en estos antioxidantes. A pesar de que no hubo diferencias significativas de los cambios entre los dos grupos en el consumo de estos antioxidantes, probablemente por el tamaño de muestra, en el análisis pareado se puede

observar un aumento significativo en los niveles de β -caroteno en el GI. Así, a los 4 meses este nutriente aumentó 5.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ($p=0.006$) y a los 8 meses de estudio, el incremento fue de 6.68 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ($p=0.058$) en el GI, mientras que en el GC los valores disminuyeron 3.05 $\mu\text{g}/\text{dl}$ a los 8 meses.

Cuadro 5. Cambios en los niveles séricos de carotenos en las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.

	Grupo de intervención			Grupo de comparación			P	
	Basal (n=24)	Δ 4 meses (n=24)	Δ 8 meses (n=18)	Basal (n=26)	Δ 4 meses (n=23)	Δ 8 meses (n=20)	4 meses	8 meses
α-caroteno ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	7.78 (1.8, 9.5)	0.6 (-6.2, 4.6)	-0.8 (-3.2, 2.3)	3.3 (1.2, 8.2)	0.5 (-1.0, 5.4)	0.34 (-2.9, 3.8)	0.58	0.93
p*		0.28	0.94		0.08	0.70		
β-caroteno ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	12.3 (2.9,19.9)	5.2 (-4, 23.6)	6.68 (-2.7, 28.3)	11.2 (3.7,49.2)	-0.53 (11, 11.5)	-3.05 (-12.3,10.5)	0.32	0.10
p*		0.006	0.058		0.48	0.62		

n: tamaño de muestra; Δ : Valor final – valor inicial; Valores expresados como mediana (intervalo intercuartilar); p nivel de significancia de los Δ en la prueba U-Mann Whitney; p*: nivel de significancia de los Δ de la prueba pareada de rangos con signo de Wilcoxon; diferencias significativas ($p \leq 0.05$).

En el cuadro 6, adicionalmente se muestran las metas que se propusieron las participantes del grupo de intervención de EM en cuanto al consumo de frutas y verduras, así como el porcentaje de cumplimiento de cada meta. Se aprecia que de manera inicial la metas en promedio para el consumo de verduras fue de 2.5 porciones por día, por 4 días a la semana. De 22 participantes que se propusieron esta meta, el 86.1% la cumplió. A los 4 meses aumentaron la porción a 3.4 porciones por día, por aproximadamente 5 días a la semana, y el porcentaje de cumplimiento de esta meta fue solo del 63.5%, mientras que a los 8 meses la meta del consumo de verduras de 14 participantes se mantuvo en 3.7 porciones, pero 6 días a la semana y el porcentaje de cumplimiento aumentó al 87.9%.

Con respecto a las metas del consumo de frutas, esta fue constante durante todo el estudio en las

participantes, ya que de manera inicial se propusieron consumir 1.8 porciones de frutas, esta meta se mantuvo a los 4 meses (1.9 porciones) y 8 meses (2 porciones). En este caso, el aumento en el consumo se llevó a cabo por la meta de aumentar los días que consumieron esa porción determinada, de inicio se propusieron consumir la porción por 5 días, a los 4 meses por alrededor de 6 días y a los 8 meses durante los 7 días de la semana, y el porcentaje de cumplimiento de esta meta fue del 91.4% al inicio, bajó al 74.9 a los 4 meses, y aumentó a los 8 meses con un valor de 91%. Por lo tanto, estos resultados nos demuestran que la EM si promovió un aumento el consumo de frutas y verduras, lo cual se reflejó a nivel sérico en las concentraciones de beta caroteno presentadas en el cuadro 5.

Cuadro 6. Metas del consumo de frutas y verduras a los 4 y 8 meses de estudio.

	Sesión	n	Meta en promedio de porción	Días a la semana	% de cumplimiento
Verduras	Inicio	22	2.5	3.9	86.11%*
	4 meses	21	3.4	5.4	63.53%**
	8 meses	14	3.7	5.7	87.9%**
Frutas	Inicio	20	1.8	5.4	91.40%*
	4 meses	20	1.9	6.3	74.94%**
	8 meses	14	2	6.9	91.03%**

n: tamaño de muestra; *Porcentaje de cumplimiento en 15 días; **Porcentaje de cumplimiento en 30 días.

En el cuadro 7, se observan los resultados de los cambios en los niveles de perfil de lípidos durante el estudio. A pesar de que no se encontraron cambios significativos entre las variables lipídicas, se observó una mayor reducción en los niveles de colesterol total a los 4 meses (214 a 183 mg/dl) y 8 meses (214 a 193 mg/dl), de igual manera sucedió en los niveles de triglicéridos a los 4 (158.5 a 156 mg/dl) y a los 8 meses (158.5 a 127 mg/dl) de seguimiento en el GI. La HDL disminuyó en ambos grupos y la LDL disminuyó en el GI, mientras que en el GC aumentó a los 8 meses.

Cuadro 7. Cambios en los niveles de perfil de lípidos en las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.

	Grupo de intervención			Grupo de comparación			p	
	Basal (n=26)	Δ 4 meses (n=25)	Δ 8 meses (n=19)	Basal (n=23)	Δ 4 meses (n=22)	Δ 8 meses (n=23)	4 meses	8 meses
Colesterol total (mg/dl)	214 (180,253)	-30 (-104,-6)	-19 (-143,15)	189 (173,275)	-25 (-85,12)	10.8 (-63,35)	0.60	0.23
p*		0.008	0.29		0.06	0.86		
Triglicéridos (mg/dl)	158.5 (129,285)	-39 (-154,44)	-42 (-154,22)	186 (151,239)	-9.4 (-89,55)	3 (-101,78)	0.37	0.10
p*		0.41	0.06		0.59	0.98		
HDL-C (mg/dl)	42 (34,51)	-2 (-18,5)	-0.3 (-14,7)	48 (37,54)	-0.59 (-10,10)	-4.8 (-14,3)	0.29	0.39
p*		0.47	0.17		0.97	0.24		
LDL-C (mg/dl)	131 (106,164)	-21 (-70,2)	-13 (-72,28)	113 (88,163)	-28.8 (-64,5)	6 (-75,26)	0.81	0.41
p*		0.049	0.84		0.058	0.79		

n: tamaño de muestra; Δ: Valor final – valor inicial; Valores expresados como mediana (intervalo intercuartilar); p: nivel de significancia de los Δ en la prueba U-Mann Whitney; p*: nivel de significancia de los Δ de la prueba pareada de rangos con signo de Wilcoxon; diferencias significativas ($p \leq 0.05$); HDL-C: colesterol de alta densidad; LDL-C: colesterol de baja densidad.

6.2 Cambios en las Variables de Adherencia a la Actividad Física

En el cuadro 8 se muestran los cambios de las variables de adherencia a la actividad física, que son el nivel de actividad física estimado del diario de actividades, así como el número de los pasos realizados por día, que fue una de las metas del programa de intervención. Se puede observar que a los 4 meses se incrementaron los pasos realizados por día en el GI (4430.9 a 5479.8 pasos) con respecto al GC (6030.2 a 6288 pasos). Sin embargo, a los 8 meses el incremento de los pasos en ambos grupos fue similar. Con respecto al nivel de actividad física, los cambios no fueron

significativos en ambos grupos a lo largo del estudio, siguiendo en un nivel de actividad física de tipo sedentaria.

Cuadro 8. Cambios en los niveles de actividad física en las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.

Pasos realizados por día	Grupo de intervención		Grupo de comparación		p
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	
Basales	26	4430.9 ± 1616.3	22	6036.2 ± 2576.3	
Δ 4 meses	22	1071.6 ± 1873	22	231.7 ± 2396.4	0.76 [†]
p≠		0.01		0.65	
Δ 8 meses	18	522 ± 2991.1	20	740 ± 3537.7	0.59 [†]
p≠		0.38		0.36	
Nivel de actividad física(METS)					
Basales	26	1.56 ± 0.1	24	1.55 ± 0.1	
Δ 4 meses	21	0.01 ± 0.16	23	0.03 ± 0.15	0.68*
p≠		0.78		0.35	
Δ 8 meses	18	-0.03 ± 0.1	22	-0.0 ± 0.2	0.58*
p≠		0.38		0.96	

n: tamaño de muestra; Δ: Valor final – valor inicial; valores expresados en media ± desviación estándar; p[†]: nivel de significancia del modelo de regresión ajustado por pasos basales; p*: nivel de significancia de la prueba t Student para dos muestras independientes; p≠: nivel de significancia de la prueba t Student pareada; Diferencias significativas (p≤0.05); METS: equivalentes metabólicos.

6.3 Cambios en las Variables de Composición Corporal

Los cambios en la composición corporal de las participantes a través de los 8 meses de estudio se observan en el cuadro 9. Tanto a los 4 como a los 8 meses en ambos grupos hubo una reducción de peso corporal (GI 4 meses: 76.2 a 74.3 kg, GI 8 meses: 76.2 a 71.1 kg; GC 4 meses: 73.5 a 73.3

kg, GC 8 meses: de 73.5 a 72.4 kg). Las participantes del GI disminuyeron significativamente su IMC de 30 a 29.2 kg/m² y la circunferencia de cintura de 96.2 a 93.2 cm a los 4 meses de seguimiento con respecto a los cambios del GC. Sin embargo, a los 8 meses los cambios no fueron significativos entre grupos ($p > 0.05$). Los cambios en el porcentaje de grasa corporal y en la masa libre de grasa no fueron diferentes entre los grupos.

Cuadro 9. Cambios en las variables de composición corporal en las participantes a los 4 y 8 meses de estudio.

	Grupo de intervención			Grupo de comparación			p	
	Basal (n=26)	4 meses (n=25)	8 meses (n=19)	Basal (n=24)	4 meses (n=22)	8 meses (n=19)	4 meses	8 meses
Peso corporal (kg)	76.6 ± 17	-1.5 ± 2.4	-2.1 ± 2.9	73.6 ± 14	-0.42 ± 2.6	-1.4 ± 2.8	0.13	0.48
p*		0.006	0.006		0.45	0.04		
IMC (kg/m ²)	30.1 ± 7	-0.6 ± 0.9	-0.8 ± 1.2	29.6 ± 5	-0.0 ± 1.3	-0.4 ± 1.4	0.05	0.41
p*		0.003	0.006		0.97	0.14		
Circunferencia de cintura (cm)	96.2 ± 16	-3.3 ± 6.0	-1.2 ± 6.1	94.3 ± 11	0.55 ± 6	-1.4 ± 4.9	0.03	0.92
p*		0.01	0.40		0.66	0.24		
% Grasa corporal	43.9 ± 6.3	-0.7 ± 2.6	-0.9 ± 2.9	43.8 ± 6.2	0.25 ± 2.7	-0.9 ± 3.5	0.35	0.98
p*		0.32	0.18		0.28	0.24		
Masa libre de grasa (kg)	39.7 ± 7.2	-1.1 ± 2.6	-0.7 ± 2.9	38.4 ± 6.2	-0.68 ± 3.7	-0.1 ± 2.9	0.63	0.45
p*		0.38	0.17		0.66	0.85		

n: tamaño de muestra; Δ: Valor final – valor inicial; datos expresados en media ± DE; p: nivel de significancia de la prueba t Student para muestras independientes; diferencias significativas (p ≤ 0.05); p*: nivel de significancia de la prueba t Student pareada.

6.4 Cambios en los Biomarcadores Moleculares y Densidad Mamográfica

En el cuadro 10, se muestran los cambios de la longitud de telómeros, los resultados demostraron que a pesar de no encontrar diferencias entre los grupos de estudio en los cambios en este biomarcador, se tuvo un mayor incremento en la longitud telomérica en el GI (de 2668.2 pb a 4174 pb), con respecto al GC que disminuyó la longitud de 2092.5 pb a 1648.5 pb, considerando a las participantes que terminaron el seguimiento. Sin embargo, al realizar el análisis de intención a tratar, el incremento de longitud telomérica fue mayor en el GC con respecto al GI ($\Delta GC = 703.8$ pb vs $\Delta GI = 274.7$ pb).

Con respecto a los cambios en la densidad mamográfica de las sobrevivientes de CaMa, y longitud telomérica, considerando a las participantes que terminaron el seguimiento del estudio y también al total de participantes que iniciaron. En ambos grupos se disminuyó el porcentaje de densidad mamográfica, sin haber diferencias significativas entre los grupos de estudio, sin embargo, esta disminución fue mayor en el GI de 23.5% a 18.2% en las participantes que terminaron en seguimiento del estudio. Lo mismo sucedió en el análisis de intención a tratar, en el cual se consideró al total de participantes iniciales incluyendo las pérdidas en el seguimiento, la disminución de la densidad mamográfica en las participantes fue de 26.4% a 21.01%.

Cuadro 10. Cambios en la longitud telomérica y la densidad mamográfica de las participantes a los 8 meses de estudio.

		Grupo de intervención			Grupo de comparación				
		n	Participantes que concluyeron	Total de participantes	n	Participantes que concluyeron	Total de participantes	p	p*
Longitud telomérica (pb)±	Basal	15/22	2668.3 (1564.0,8494)	2820 (1564, 4832.7)	17/2 4	2092.5 (1405.7,4275.1)	2302.3 (1581.4,3843.5)		
	8 meses	15/22	4174.0 (698.9,7044.2)	4008.6 (1175.1, 5433)	17/2 4	1648.5 (825,3487.5)	3145.5 (1046.5,4079.4)		
	Δ	15/22	199.04 (-2956.6,4787.9)	274.7 (-1166, 3037)	17/2 4	-1181.6 (-1984.4,1267.5)	703.8 (-1701.6,2006.3)	0.6	0.6
	p [†]		0.82	0.52		0.65	0.84		
Densidad mamográfica (%)	Basal	12/16	23.5 ± 13.5	26.5 ± 13.06	8/14	21.2 ± 6.3	26.5 ± 9.06		
	8 meses	12/16	18.2 ± 9.9	20.2 ± 9.4	8/13	18.3 ± 5.4	20.9 ± 6.2		
	Δ	12/16	-5.3 ± 6.4	-6.2 ± 5.8	8/13	-2.95 ± 4.5	-5.01± 4.7	0.3	0.5
	p ^a		0.01	0.0007		0.10	0.002		

n: tamaño de muestra que concluyeron/tamaño de muestra total; Δ: Valor final – valor inicial; *: datos expresados en media ± DS; ±: valores expresados en mediana e intervalo intercuartil; p: nivel de significancia de las prueba t-Student o U-Mann Whitney para dos muestras independientes de las participantes que concluyeron el estudio; p*: nivel de significancia de los Δ en la prueba t-Student o U-Mann Whitney para dos muestras independientes del total de participantes; p^a: nivel de significancia de la prueba t pareada; p[†]: nivel de significancia de la prueba pareada de rangos con signo de Wilcoxon; diferencias significativas (p≤0.05); pb: pares de bases.

6.5 Cambios en los Biomarcadores de Inflamación

En el cuadro 11, se muestran los resultados de los cambios en los niveles de PCR, los valores de la mediana en la línea basal para el GI y el GC fueron de 3.5 mg/L y 4.7 mg/L respectivamente. No hubo diferencias en los cambios entre grupos, sin embargo, considerando el total de participantes, las concentraciones disminuyeron ligeramente en ambos grupos a los 8 meses (GI:3.4 mg/L vs GC:3.9 mg/L).

Las concentraciones basales de IL-6 y TNF- α detectada en nuestras participantes fueron bajas, ya que en la línea basal tuvieron valores de IL-6 de 0.51 pg/ml en el GI y 0.68 pg/ml en el GC y a lo largo del seguimiento no hubo cambios significativos entre los grupos de estudio para ambas citocinas ($p > 0.05$). En el caso del TNF- α sus niveles se redujeron ligeramente en ambos grupos considerando al total de participantes (GI: 0.98 a 0.43 pg/ml; GC: 0.79 A 0.3 pg/ml).

Cuadro 11. Cambios en los biomarcadores de inflamación de las participantes a los 8 meses de estudio.

	Grupo de intervención				Grupo de comparación			p	p*
		n	Participantes que concluyeron	Total de participantes	n	Participantes que concluyeron	Total de participantes		
PCR (mg/l)	Basal	19/26	3.2 (1.7, 11.7)	3.5 (2.4, 14.1)	20/24	4.2 (2.2,15.4)	4.7 (2.2, 14.9)		
	8 meses	19/26	2.96 (0.92, 4.1)	3.4 (1.2,4.4)	20/24	3.8 (1.3,7.2)	3.9 (1.8, 6.6)		
	Δ	19/26	0.28 (-2.3, 0.8)	-0.54 (-10.1, 0.6)	20/24	-1.5 (-8.5, 0.3)	-1.5 (-8.5, 0.3)	0.33	0.53
	P [†]		0.44	0.13		0.03	0.01		
IL-6 (pg/ml)	Basal	21/26	0.47 (0.19, 1.1)	0.51 (0.1, 1.9)	20/24	0.68 (0.16, 1.4)	0.68 (0.08, 1.4)		
	8 meses	21/26	0.78 (0.04,1.4)	0.89 (0.34,1.3)	20/24	0.49 (0,1.3)	0.77 (0.08,1.3)		
	Δ	21/26	0.04 (-0.4, 0.7)	0.04 (-0.9, 0.7)	21/24	-0.04 (-1.0, 0.8)	-0.04 (-1.0, 0.8)	0.83	0.97
	P [†]		0.72	0.91		0.92	0.80		
TNF-α (pg/ml)	Basal	16/20	1.0 (0.3,1.2)	0.98 (0.37,1.24)	20/22	0.79 (0.44,1.0)	0.79 (0.45, 1.03)		
	8 meses	16/20	0.33 (0.26,1.1)	0.43 (0.26,0.96)	20/22	0.29 (0.25,0.45)	0.30 (0.25,0.46)		
	Δ	16/20	-0.54 (-0.3, 0.02)	-0.16 (-0.4 a 0)	20/22	-0.52 (-0.6, 0)	-0.46 (-0.6, -0.0)	0.45	0.37
	P [†]		0.04	0.005		0.007	0.003		

n: tamaño de muestra que concluyeron/tamaño de muestra total; Δ: Valor final – valor inicial; valores expresados en mediana e intervalo intercuartilar; p nivel de significancia de la prueba t-Student o U-Mann Whitney para dos muestras independientes de las participantes que concluyeron el estudio; p*: nivel de significancia de la prueba t-Student o U-Mann Whitney para dos muestras independientes del total de participantes; P[†]: nivel de significancia de la prueba pareada de rangos con signo de Wilcoxon; diferencias significativas (p≤0.05).

7. DISCUSIÓN

El presente estudio se enfocó en evaluar si la EM lograba inducir cambios favorables en la dieta y actividad física, como un aumento en el consumo de frutas, verduras y fibra, disminución en el consumo de grasas y azúcares, así como el incremento en el número de pasos a 4000 y mantener un peso corporal saludable. Esto con el fin de que estos cambios se reflejaran a nivel fisiológico en los biomarcadores de interés en sobrevivientes de CaMa. En los resultados basales de las participantes, podemos observar claramente la necesidad de realizar este tipo de intervenciones en este grupo de población debido a que de manera general las participantes presentaron sobrepeso y obesidad tipo I determinadas por el IMC y el porcentaje de grasa corporal (WHO, 2000). Estos resultados, reflejan la susceptibilidad de riesgo de reincidencia de cáncer, debido a que la obesidad después de la menopausia es un factor de riesgo comprobado para el desarrollo de CaMa (Aguilar et al., 2012).

Es así que se observó que las participantes presentaron niveles de colesterol (GI: 215.4 ± 55 , GC: 219.34 ± 73.3) y triglicéridos (GI: 201.3 ± 120.3 , GC: 203 ± 74.4) por encima de los valores recomendados por el Programa Nacional de Educación de Colesterol (NCEP, 2001), lo que nos refleja que tienen un consumo elevado de grasas saturadas y azúcares. A pesar que las participantes tuvieron un consumo energético proveniente de grasa (GI: 31.6 ± 9.1 , GC: 26.3 ± 8.7) dentro de los valores recomendados que son de 30 a 35% (OMS/FAO, 2003), los resultados de dos grandes ensayos clínicos aleatorizados de intervención nutricional en pacientes con CaMa (WINS y WHEL, conocidos por sus siglas en inglés), sugieren que la reducción del consumo energético proveniente de grasa entre el 20 y 25% disminuye la incidencia de la neoplasia (Rock et al., 2012). Por lo tanto, estos resultados nos reflejan la importancia de realizar intervenciones en esta población para que disminuyan el consumo de energía proveniente de las grasas, con el fin de reducir el riesgo de reincidencia de la enfermedad.

A pesar de no haber diferencias significativas entre los grupos en los resultados de las variables de adherencia, estos muestran que la intervención fue eficaz para lograr una disminución en el consumo de kilocalorías provenientes de grasa, grasa saturada y azúcares, así como el incremento

del consumo de fibra y porcentaje de kcal provenientes de proteína. Estos cambios en el GI son mayores a los reportados por el Estudio de Intervención de Nutrición en la Mujer (WINS, por sus siglas en inglés) a los 12 meses de intervención, con respecto al consumo energético (-354 kcal vs -71 kcal) y consumo de grasa total (-21.2 g vs -18 g), además son similares con respecto al consumo de fibra (1.7 g vs 2.2 g) y consumo de grasa saturada (-5.8 g vs -6.2 g) (Chlebowski et al., 2006). Sin embargo, nuestros resultados difieren de lo reportado en el Estudio de Alimentación y Vida Saludable en las mujeres (WHEL, por sus siglas en inglés), el cual consistió en una intervención similar a los objetivos dietarios de nuestro programa (consumir 5 porciones de vegetales por día, 3 porciones de frutas, 30 gramos de fibra y 20% kcal provenientes de grasa); en este estudio en 12 meses se obtuvo un incremento en el consumo de fibra en las participantes intervenidas de 8 gramos y una reducción del consumo de kilocalorías de grasa del 5.7% (Pierce et al., 2009). Mientras que en nuestro grupo intervenido el consumo de energía proveniente de grasa disminuyó 4.1% a los 8 meses.

En cuanto a los resultados de perfil de lípidos, las participantes del GI tenían niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL-C elevados antes de iniciar el programa de intervención, y una vez dentro del programa, a los 4 y 8 meses de seguimiento, los niveles de perfil de lípidos se disminuyeron quedar dentro de los valores recomendados (NCEP, 2001), lo cual es reflejo de los cambios en la dieta, principalmente en la disminución del consumo de grasa y azúcares simples. Además, la disminución del colesterol total en plasma fue mayor a lo reportado en el ensayo FRESH START con sobrevivientes de CaMa y próstata para mejorar conductas de dieta y ejercicio, la cual fue de 5.1 mg/dL en el grupo intervenido en 12 meses (Demark-Wahnefried et al., 2007), mientras que en el GI de nuestro estudio la reducción fue de 19 mg/dL en 8 meses.

Con respecto al incremento de las porciones y frecuencia de consumo de frutas y vegetales ricas en antioxidantes, se reflejó en el incremento de los niveles séricos de β -caroteno en las participantes del GI. Las principales frutas y vegetales que consumieron fueron mango, plátano, papaya, naranja, manzana, verduras de hoja verde, roja y amarilla como las acelgas, el nopal, espinacas, brócoli, calabaza, tomate, pimientos y zanahoria. Los resultados de la concentración de β -caroteno en suero fueron superiores al incremento reportado en un estudio realizado con mujeres con CaMa en tratamiento. En nuestro estudio la concentración sérica en las participantes que concluyeron el

estudio aumentó de 8.9 $\mu\text{g/dL}$ a 18.05 $\mu\text{g/dL}$, mientras que, en el estudio realizado por Monroy et al., (2014) fue de 15.88 $\mu\text{g/dL}$ a 21 $\mu\text{g/dL}$ después de 6 meses.

En cuanto a los niveles de actividad física, las participantes del GI incrementaron en promedio 1071.6 pasos diarios, este aumento fue significativo a los 4 meses de intervención ($p=0.01$), sin embargo, con respecto al GC este aumento no fue significativo. Al concluir los 8 meses de seguimiento, el incremento en el GI fue solo de 522 pasos diarios realizados y 740 pasos en el GC, sin haber diferencias estadísticas entre los grupos. Con respecto a lo reportado en otros ensayos clínicos aleatorizados para promover cambios en la actividad física en sobrevivientes de CaMa, nuestros resultados en el GI a los 4 meses son similares a los obtenidos por Matthews et al. (2007), quienes reportaron un incremento de 1152.5 pasos diarios en 3 meses en el grupo de intervención. Sin embargo, difieren de los resultados obtenidos en el ensayo realizado por Irwin et al. (2009), en el cual las participantes intervenidas incrementaron 1621 pasos por día con respecto a 85 pasos en el grupo control en un periodo de 6 meses. Además, nuestros resultados estuvieron por debajo de los reportados en el estudio de Wilson et al. (2005), quienes mencionan un incremento de 3506 pasos por día en un periodo de 2 meses en las participantes intervenidas.

Aunque hubo un ligero incremento en el número de pasos de las participantes de nuestro estudio, no se cumplió con la meta de llegar a implementar que las participantes realizaran 4000 pasos adicionales por día. Aunado a eso, las participantes del GI no lograron aumentar su nivel de actividad física, permaneciendo en una clasificación de tipo sedentario, lo cual refleja la dificultad de promover cambios en actividad física en este grupo de estudio. Entre las principales causas que ellas mencionaron para no poder aumentar su actividad física, fueron evitar salir al sol, fatiga, cansancio o falta de tiempo por cuestiones familiares o laborales. A pesar de que se les proporcionaron sugerencias de ejercicios para realizar en casa, fue difícil la adherencia al programa en cuanto a las metas de actividad física. Aunque la EM fomenta la reflexión y trabaja con la resistencia del paciente hacia un cambio, diversos estudios de intervención en sobrevivientes de CaMa demuestran que este grupo de población presenta barreras como la falta de motivación o voluntad, falta de apoyo social, mal clima, falta de equipo o instalaciones (Cho et al., 2018).

Por otro lado, la mejora en la dieta y el incremento de ejercicio en algunos casos, resultaron en una

pérdida de peso corporal, aunque no significativa, entre grupos a los 8 meses, en el GI se perdió el 2.7% del peso corporal, mientras que en GC el 1.9%. Además, a los 4 meses de seguimiento se encontró una disminución significativa en el IMC y la circunferencia de cintura en las participantes del GI con respecto a los cambios en estas variables en el GC. Debido a estos resultados, se decidió explorar con un análisis de t pareada la pérdida de peso corporal a los 4 y 8 meses. A los 4 meses en el GI la reducción del peso corporal fue significativa (76.6 kg a 74.4 kg; $p=0.006$), mientras que en GC no hubo significancia estadística (73.6 kg a 73.2 kg; $p=0.45$). Esta disminución de peso corporal en el GI a los 4 meses representa el 2%, siendo mayor a la reportada por Sheppard et al. (2016), en sobrevivientes de CaMa intervenidas utilizando la estrategia de entrevista motivacional, quienes perdieron alrededor del 0.8% en 3 meses en el grupo de participantes que utilizó la estrategia de entrevista motivacional para promover cambios en la dieta y ejercicio. Con respecto a los 8 meses, en ambos grupos la pérdida de peso resultó significativa (GI: 73.2 kg a 71.1 kg, $p=0.006$; GC: 73.9 kg a 72.5 kg, $p=0.04$). Esta pérdida de peso en el GI es muy similar al resultado del estudio WINS, donde las participantes en 12 meses perdieron 2.3 kg de peso corporal (Chlebowski et al., 2006), y considerando que en nuestro estudio la pérdida de peso fue de 2.1 kg en 8 meses, podemos inferir que en 12 meses pudiera superar a lo reportado en el WINS.

El objetivo del presente estudio fue evaluar si los cambios en las conductas del estilo de vida derivados de la aplicación de la EM, reflejaban cambios en biomarcadores moleculares, fisiológicos e inmunológicos. La longitud de telómeros en las participantes que concluyeron el seguimiento se incrementó en el GI, mientras que en el GC disminuyó, sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los grupos. El ligero incremento en el GI fue de 199 pb y al realizar el análisis de intención a tratar el incremento fue de 274.7 pb. Explorando los datos con el análisis pareado los cambios en la longitud telomérica tanto en el GI (2668 pb a 4174 pb, $p=0.82$) como en el GC (2093 pb a 1649 pb, $p=0.65$) no fueron significativos, aunque se visualiza un incremento pronunciado en el GI, mientras que en el GC disminuye la longitud telomérica.

Es importante mencionar que son pocos los estudios clínicos aleatorizados que han evaluado la relación de la dieta o la actividad física sobre la longitud de telómeros, y además que hayan medido de manera absoluta la longitud. En nuestro caso, a pesar de que, en el GI, el incremento de la longitud telomérica fue pequeño, este cambio es mayor a los resultados del estudio de Kiecolt-

Glaser et al. (2013) con duración de 4 meses, quienes reportan el efecto de suplementación con ácidos grasos omega 3, y el incremento de la longitud de telómeros en el grupo intervenido fue de 50 pares de bases para el grupo con alta dosis y 21 pares de bases en el grupo con baja dosis, con respecto a una disminución de 43 pares de bases en el grupo tratado con placebo. Además, nuestros resultados son también superiores a los obtenidos en el ensayo clínico aleatorizado realizado por Puterman et al., (2018), sobre el efecto de la realización de ejercicio aeróbico, en donde el grupo intervenido aumentó 67.3 pares de bases en 6 meses.

El aumento en la longitud de telómeros obtenido en nuestro estudio es prometedor, debido a que el acortamiento de telómeros se ha asociado con una menor supervivencia después de haber padecido cáncer (Weischer et al., 2013), y además este acortamiento se ha relacionado con factores del estilo de vida, como la ganancia de peso, altos niveles de inflamación, bajo consumo de frutas y tener estilo de vida sedentario (Ornish et al., 2008; Cherkas et al., 2008; Neilson et al., 2009; Hou et al., 2009; Puterman et al., 2010; O'Donovan et al., 2011; Winnikow et al., 2012; Qu et al., 2012; ; Weischer et al., 2013; Mengual et al., 2014; Garland et al., 2014). Por lo tanto, podemos inferir que, aunque no se presentaron cambios significativos entre nuestros grupos de estudio, la intervención promovió mejoras en la dieta de las participantes que impactó de manera positiva sobre la longitud de telómeros. En el anexo 1, se describe en un artículo de revisión los efectos de la dieta y la actividad física sobre la longitud telomérica en adultos y los posibles mecanismos implicados.

En cuanto a la densidad mamográfica, cabe mencionar que ésta se analizó en una submuestra de participantes, que son las que aceptaron prestar sus mamografías para poder trasladarlas al Centro de Cáncer de la Universidad de Hawái y que pudieran ser analizadas allá. De tal manera que 12 participantes del GI y 8 del GC accedieron a prestarnos sus placas mamográficas correspondientes a la etapa basal y a los 8 meses. El porcentaje de densidad mamográfica a nivel basal en las sobrevivientes de CaMa en general fue de 22.4%, y este valor disminuyó en ambos grupos, pero no se encontraron diferencias significativas entre ellos. Dada la poca cantidad de muestra, realizamos un análisis exploratorio del cambio en el porcentaje de densidad mamográfica mediante una prueba t pareada, y obtuvimos que la reducción de la densidad mamográfica fue significativa en las participantes del GI (de 23.6% a 18.2%, $p=0.01$), mientras que la disminución de esta

variable en el GC no fue significativa (de 21.2% a 18.3%, $p=0.10$). Aunque la reducción de la densidad mamaria en el GI fue de 5.3%, clínicamente esta reducción no cambia el patrón de densidad en nuestras participantes según la clasificación establecida por Wolf (1976), quienes estarían en la categoría P1 ($\leq 25\%$), la cual indica un patrón de conductos prominentes, que puede ocupar desde la mitad hasta todo el volumen del parénquima.

En cambio, considerando el análisis de intención a tratar, la reducción de la densidad es alrededor del 6% (26.4% a 21.01%), por lo tanto, refleja cambios en la clasificación de la densidad mamaria, es decir las participantes pasan de tener densidad mamográfica homogénea con poca prominencia ductal a solo tener mayor concentración de conductos triangulares prominentes en la parte central, según los patrones de densidad mamográfica establecidos por Wolf (1976). Además, según lo reportado por Boyd et al. (2011), este cambio se traduce a una disminución de riesgo de CaMa alrededor del 30%, ya que las mujeres con un porcentaje de densidad en el rango de 25 y < 50 tienen 2.07 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad, en cambio las mujeres con una densidad entre el 10% y menor al 25% tienen 1.75 veces más riesgo de CaMa.

Nuestros resultados sugieren que los cambios que realizaron las participantes en su alimentación, como el aumento de consumo de vegetales ricos en antioxidantes, como lo reflejan los niveles séricos de betacaroteno y los ligeros cambios en la actividad física pudieron lograr impactar la densidad mamográfica. Estos cambios coinciden con los obtenidos por Masala et al., (2018) en su estudio de intervención enfocada a incrementar el consumo de vegetales, disminuir alimentos con alto índice glicémico y grasas, así como, aumentar el consumo de antioxidantes y la realización de ejercicio moderado, lo cual provocó la reducción de la densidad mamográfica en sus participantes (intervención dietaria: -1.7%; intervención de actividad física: -2%). Otro estudio, reportó que el realizar actividad física recreacional se asocia con un decremento en el porcentaje de densidad mamográfica en mujeres posmenopáusicas obesas (Irwin et al., 2006). Por lo tanto, inferimos que nuestra población de estudio está en menor riesgo de reincidencia de CaMa por la disminución de la densidad mamográfica. Esto debido a la posible reducción de la actividad de factores de crecimiento que influyen en la proliferación de células epiteliales y estromales en la mama (Neira et al., 2013; Hanna and Diorio, 2013) y posiblemente a los cambios en las concentraciones de hormonas sexuales y grasa corporal (Irwin et al., 2006).

De acuerdo a los resultados de biomarcadores de inflamación observamos que de manera inicial las sobrevivientes presentaron valores basales de PCR mayores a 3 mg/L, lo cual clasifica a las participantes con inflamación moderada de acuerdo a Villaseñor et al. (2011). Al finalizar el protocolo de estudio se presentó una ligera disminución en la concentración de PCR en las participantes del GC, el nivel de PCR disminuyó 1.5 mg/L, mientras que en el GI se reportó un ligero incremento de 0.28 mg/L. En los análisis de intención a tratar, se reportó una disminución de 0.5 mg/L de PCR en el GI y la del GC se mantuvo igual. El cambio en los niveles de PCR en el GI se aproximan a lo reportado por Esposito et al. (2003), donde reportan una disminución en el nivel de esta proteína de 1.6 mg/L en 2 años de intervención, por lo tanto, inferimos que a los 8 meses la concentración de PCR es aproximada a lo reportado en el presente estudio, con un valor del delta de 0.54 mg/L. A pesar de que los niveles de esta citocina disminuyeron, este decremento no fue suficiente para pasar a tener inflamación ligera. Sin embargo, estos resultados sugieren que los cambios que se obtuvieron en el peso, IMC, circunferencia de cintura y grasa corporal, factores relacionados con el incremento de esta proteína proinflamatoria (Pannacciulli et al., 2001; Mraović et al., 2018) provocaron una ligera disminución en los niveles de PCR en las participantes de este estudio.

La concentración de IL-6 basal fue 0.5 pg/ml en el GI y 0.6 pg/ml en el GC, lo cual está dentro de los valores normales en circulación sanguínea (D'Auria et al., 1997; Yamamura et al., 1998). Comparando estos niveles de la proteína con estudios realizados en sobrevivientes de CaMa, los valores basales detectados en nuestras participantes estuvieron por debajo de lo reportado en otros estudios, en los que se obtuvieron valores de 3.5 pg/mL (Cho et al., 2013) y 1.7 pg/mL (Pakiz et al., 2011). En nuestras participantes la concentración de IL-6 en las participantes en el GI prácticamente no tuvo cambios, mientras que Pakiz et al. (2011) en su estudio de intervención, reportan una disminución en la concentración de esta citocina de 0.3 pg/mL en 4 meses.

De igual manera, las concentraciones basales de TNF- α detectadas fueron menores a 1 pg/mL en ambos grupos y los niveles de este biomarcador disminuyeron 0.5 pg/ml en el análisis realizado en las participantes que completaron los 8 meses de seguimiento en los dos grupos de estudio. Al igual que para el caso de IL-6, en comparación con el estudio de Pakiz et al. (2011) realizado en sobrevivientes de CaMa, los valores de TNF- α detectados en nuestro estudio fueron más bajos,

tanto a nivel basal como una vez terminada la intervención; los autores reportan valores basales de 5 pg/mL en la línea base y una reducción de 0.5 pg/mL a los 4 meses de intervención. Por lo tanto, como los niveles basales de estas dos proteínas de inflamación se detectaron en una baja concentración, es difícil haber logrado una mayor disminución en circulación sanguínea, debido a que estaban dentro de los valores normales para personas sanas. Además, se ha reportado que el ejercicio programado puede inducir la supresión de TNF- α (Heredia et al., 2009), pero en el caso de nuestro estudio, no se promovió el ejercicio programado, por lo tanto, es probable que por eso no hayamos encontrado cambios significativos en la reducción de los niveles de este biomarcador. A pesar de que los cambios en la dieta y actividad física promovidos por la estrategia de entrevista motivacional no fueron suficientes para encontrar una diferencia significativa en los cambios en los niveles de inflamación y longitud telomérica entre los grupos de estudio, las ligeras reducciones en los niveles de los biomarcadores de inflamación pudieran estar mediados por el incremento del consumo de frutas y verduras, de fibra y la disminución del consumo de grasa. Ya que se ha reportado en diversos estudios, que las dietas saludables pueden mejorar los niveles de inflamación, y con ello provocar una mejora en los biomarcadores moleculares como la longitud de telómeros y la actividad de la telomerasa. De igual manera, estos cambios del estilo de vida, se reflejaron en la mejora de la composición corporal de las participantes del GI, la concentración sérica de antioxidantes como el beta-caroteno y los niveles de perfil de lípidos. Por lo tanto, el conjunto de todos estos factores posiblemente contribuyó a la reducción de la densidad mamográfica, lo cual pudiera llevar a la reducción del riesgo de reincidencia de CaMa en nuestras participantes.

Una de las limitaciones del presente estudio fue el tamaño de muestra, el cual se basó en nuestra variable primaria (longitud de telómeros), sin embargo, considerando que es importante mencionar que el tamaño de muestra del presente estudio es pequeño comparado con otros estudios, inferimos que esto influyó en nuestros resultados para lograr encontrar diferencias significativas en los cambios de nuestras variables de interés entre los grupos.

Por otro lado, este estudio tiene la fortaleza de ser un ensayo clínico aleatorizado, el personal que trabajó en todo el desarrollo del protocolo contó con las estandarizaciones metodológicas adecuadas. Además, se recibió el entrenamiento en un curso-taller para aplicar la estrategia de entrevista motivacional impartido por la maestra Patricia Juárez Mendoza, quien pertenece a la Red

de Entrevistas de Motivación de Capacitadores (MINT, por sus siglas en inglés). También se contó con la elaboración y entrega a las participantes de manuales específicos para cada grupo de estudio sobre la dieta adecuada para sobrevivientes de CaMa, ejemplos de ejercicios para incrementar la actividad física, así como estrategias para combatir aspectos relacionados con el bienestar emocional. Además, se cuidó fomentar la adherencia de las participantes al programa con las visitas y llamadas telefónicas de motivación. Con respecto a los análisis de biomarcadores, otra fortaleza es que se determinó la longitud de telómeros absoluta, mientras que la mayoría de los estudios miden la longitud relativa, que es menos cuantitativa.

8. CONCLUSIÓN

En el presente estudio, la estrategia de entrevista motivacional promovió cambios en la dieta, ya que en el grupo de intervención disminuyó el consumo de grasa y azúcares, e incrementó el consumo de fibra, frutas y verduras, lo cual se reflejó en la mejora de los niveles de betacaroteno y perfil de lípidos. Sin embargo, estos cambios no fueron significativos con respecto al GC a los 8 meses de intervención. La estrategia de EM no fue eficaz para promover cambios en el nivel de actividad física de las participantes, ni alcanzar la meta de pasos diarios recomendados en el programa.

No se encontraron diferencias significativas entre el uso de la estrategia de entrevista motivacional y la consejería nutricional y de actividad física tradicional sobre los cambios en la longitud de telómeros y las concentraciones de PCR, IL-6, TNF- α . En las participantes que terminaron el estudio, se reflejó una reducción de los niveles de TNF- α , así como un incremento de la longitud de telómeros. La densidad mamográfica en el GI disminuyó significativamente en las participantes que terminaron el programa, pero no hubo diferencias en la densidad mamográfica entre los grupos. La mejora de los niveles de estos biomarcadores promovidos por la EM, principalmente la reducción de la densidad mamográfica y el aumento de la longitud telomérica en el grupo intervenido con la EM, podrían indicar que el riesgo de reincidencia de CaMa pudo disminuir en las participantes debido a que es un factor de riesgo comprobado para el desarrollo de la enfermedad. Estos resultados reflejan la importancia de realizar intervenciones enfocadas a promover cambios en el estilo de vida en esta población de estudio.

9. RECOMENDACIONES

Los resultados sugieren que la estrategia de EM promovió una mejor adherencia a la dieta y actividad física saludables durante los primeros 4 meses con sesiones quincenales, por lo que recomendamos a futuros estudios que las intervenciones en sobrevivientes de cáncer mamario, sean con visitas o llamadas telefónicas al menos de manera quincenal. También sugerimos aumentar el tamaño de muestra en estudios de intervención posteriores para que no se pierda el poder del estudio, debido a que esta población de estudio es vulnerable a presentar barreras individuales, sociales, ambientales y organizacionales que fomentan el abandono del proyecto. Por lo que, se recomienda en estudios posteriores identificar las barreras a las que las participantes se enfrentan para lograr cambios en las conductas del estilo de vida, y así aumentar la adherencia y evitar pérdidas en el seguimiento durante el estudio. Esto debido a que la entrevista motivacional es una estrategia prometedora cuya aplicación pudiera mejorar en esta población si se consideran las barreras previas que las mujeres enfrentan para lograr los cambios en su dieta y actividad física.

10. REFERENCIAS

- AECC. Asociación Española contra el Cáncer. Cáncer de mama. Tipos. Última versión 2018. Recuperado en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama> (Consultado en Julio, 2019).
- Aguilar MJ, Neri M, Padilla CA, Pimentel ML, García A, Sánchez AM. 2012. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. *Nutr Hosp.* 27:1631-1636.
- Ahmed SA, Hamed MA, Omar OS. 2014. Clinical utility of certain biomarkers as predictors of breastcancer with or without metastasis among Egyptian females. *Tumor Biol.*
- American Cancer Society (ACS). Breast Cancer. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2014. Versión actual Febrero, 2015. Recuperado en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002284-pdf.pdf> (Consultado el 01 de Mayo, 2015).
- Anand P, Kunnumakara A, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal B. 2008. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceut Res.* 25:2097-2116.
- Beeken RJ, Croker H, Heirinch M, Smith L, Williams K, Hackshaw A, Hines J, Machesney M, Krishnaswamy M, Cavanagh S, Roylance R, Hill A, Pritchard-Jones K, Wardle J, Fisher A. 2016. "What about diet?" A qualitative study of cancer survivors' views on diet and cancer and their sources of information. *Eur J Cancer Care.* 25:774–83.
- Blackburn, EH. 1991. Structure and function of telomeres. *Nature.* 350:569-573.
- Boccardi V, Esposito A, Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Paolisso G. 2013. Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *PLoS ONE.* 8:e62781.
- Boyd N. 2013. Mammographic density and risk of breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* e57-e62
- Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. 2011. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res.* 13:223.
- Campbell MK, Carr C, Devellis B, Switzer B, Biddle A, Amamoo MA, Walsh J, Zhou B, Sandler R. 2009. A randomized trial of tailoring and motivational interviewing to promote fruit and vegetable consumption for cancer prevention and control, *Ann. Behav. Med.* 38;71–85.
- Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, Rimm EB. 2010. Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am J Clin Nutr.* 91:1273-1280.
- Cawthon RM. 2002. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* 30(10):e47.
- Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR). Información estadística cáncer de mama. Versión actual Diciembre 2016. Recuperado en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccnegr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama> (Consultado el 07 de noviembre de 2016).

- Chasquibol N, Lengua L, Delmás I, Rivera D, Bazán D, Aguirre R, Bravo M. 2003. Alimentos funcionales o fitoquímicos, clasificación e importancia. *Rev. Per. Quim. Ing, Quim.* 5:9-20.
- Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, Kimura M, Lu X, Spector TD, Avid A. 2008. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med.* 168(2):154–158.
- Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. 2006. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the women's intervention nutrition study. *J Natl Cancer Inst.* 98:1767–76.
- Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett W. 2003. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 95(14):1079-1085.
- Cho YA, Sung M-K, Yeon J-Y, Ro J, Kim J. 2013. Prognostic role of interleukin-6, interleukin-8, and leptin levels according to breast cancer subtype. *Cancer Res Treat.* 45(3):210-219.
- Cui Y, Cai Q, Qu S, Chow W-H, Wen W, Xiang Y-B, Wu J, Rothman N, Yang R, Shu X-O, Gao Y-T, Zheng W. 2012. Association of leukocyte telomere length with colorectal cancer risk: nested case–control findings from the shanghai women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10:1807-1813.
- D'Auria L, Bonifati C, Mussi A, D'Agosto G, De Simone C, Giacalone B, Ferraro C, Ameglio F. 1997. Cytokines in the sea of patients with pemphigus vulgaris: interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha levels are significantly increased as compared to healthy subjects and correlate with disease activity. *Eur Cytokine Netw.* 8:383-387.
- Davies NJ, Batehup L, Thomas R. 2011. The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. *Br J Cancer.* 105:S52 – S73.
- De la Vara-Salazar E, Palacio-Mejía LS, Oropeza C, Hernández M, Lazcano-Ponce E. 2011b. Perfil epidemiológico de la mortalidad en el sureste de México, 1980-2008. México: INSP.
- De la Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E. 2011a. Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México, 1980-2009. *Salud Publica Mex.* 53:385-393.
- Del Pozo MDP, Castelló A, Vidal C, Salas-Trejo D, Sánchez-Contador C, Pedraz-Pingarrón C, Moreo P, Santamariña C, Ederria M, Llobet R, Vioque J, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V. 2018. Overeating, caloric restriction and mammographic density in Spanish women. DDM-Spain study. *Maturitas.* 117:57-63.
- Demark-Wahnefried W, Clipp EC, Morey MC, Pieper CF, Sloane R, Snyder DC, Cohen HJ. 2006. Lifestyle intervention development study to improve physical function in older adults with cancer: outcomes from project LEAD. *J Clin Oncol.* 24:3465–73.
- Dethlefsen C, Hojfeldt G, Hojman P. 2013. The role of intratumoral and systemic IL-6 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 138:657–664.
- Djuric Z, Ellsworth JS, Weldon AS, Ren J, Richardson CR, Resnicow K, Newman LA, Hayes DF, Sen A. 2011. A diet and exercise intervention during chemotherapy for breast cancer. *Open Obes. J.* 3:87–97
- Duggan C, Risques R, Alfano C, Prunkard D, Imayama I, Holte S, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, Ballard-Barbash R, Rabinovitch P, McTiernan A. 2014. Change in

- peripheral blood leukocyte telomere length and mortality in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 106:dju035.
- El-Soheemy A, Baylin A, Kabagambe E, et al. 2002. Individual carotenoid concentrations in adipose tissue and plasma as biomarkers. *Am J Clin Nutr.* 76:172–9.
- Ennour-Idrissi K, Têtu B, Maunsell E, Poirier B, Montoni A, Rochette PJ, Diorio C. 2016. Association of telomere length with breast cancer prognostic factors. *PLoS ONE.* 11:e0161903.
- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. 2003. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 289:1799-1804.
- Eyigor S, Kanylmaz S. 2014. Exercise in patients coping with breast cancer: an overview. *World J Clin Oncol.* 5(3):406–411.
- Fernández-Ortega JA, Paz-Fernández JA. Cáncer de mama y ejercicio físico: revisión. 2012. *Promoción Salud.* 17:135–153.
- Fernández-Ortega JA. 2009. Actividad física y cáncer de mama. 1ra. ed. En: Villada P, Alonso F, Márquez JJ. *Actividad física y ejercicio físico en salud: retos en un contexto globalizado.* Medellín, Funámbulos Editores. 77-93.
- Fernández-Ortega JA. 2010. Cáncer de mama y dieta: revisión. *Rev Univ salud.* 12:120-134.
- Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. 2008. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Publica Mex.* 50:119-125.
- Garland SN, Johnson B, Palmer C, Speck RM, Donelson M, Xie SX, DeMichele A, Mao JJ. 2014. Physical activity and telomere length in early stage breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 16:413-421.
- Garrett K, Okuyama S, Jones W, Barnes D, Tran Z, Spencer L, Lewis K, Maroni P, Chesney M, Marcus A. 2013. Bridging the transition from cancer patient to survivor: pilot study results of the cancer survivor telephone education and personal support (C-STEPS) program. *Patient Educ. Couns.* 92:266–272.
- George SM, Neuhauser ML, Mayne ST, Irwin ML, Albanes D, Gail MH, Alfano CM, Bernstein L, McTiernan A, Reedy J, Smith AW, Ulrich CM, Ballard-Barbash R. 2010. Postdiagnosis diet quality is inversely related to a biomarker of inflammation among breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19(9):2220-2228.
- Gil-González E. 2016. Relación del índice inflamatorio dietario con la endotoxemia metabólica, inflamación y obesidad. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.
- GLOBOCAN. 2018. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Recuperado en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. (Consultado el 01 de Julio, 2019).
- GLOBOCAN. IARC. World Health Organization. 2018. Recuperado en: <http://gco.iarc.fr/today>. (Consultado el 01 de Julio, 2019).

- Grijalva M, Caire G, Sánchez A, Valencia M. 1995. Composición química, fibra dietética y contenido de minerales en alimentos de consumo frecuente en el noroeste de México. *Arch Latinoam Nutr.* 45:145-150.
- Haggarty P, Valencia ME, McNeill G, González NL, Moya SY, Pinelli, Quihui L, Saucedo MS, Esparza J, Ashton J, Milne E, James W. 1997. Energy expenditure during heavy work and its interaction with body weight. *Br J Nutr.* 77:359-373.
- Hanna M, Diorio C. 2013. Does mammographic density reflect the expression of breast cancer markers?. *Climateric.* 16:407-416.
- Harris MN, Swift DL, Myers VH, Earnest CP, Johannsen NM, Champagne CM, Parker BD, Levy E, Cash KC, Church TS. 2013. Cancer survival through lifestyle change (CASTLE): a pilot study of weight loss, *Int. J. Behav. Med.* 20; 403–412.
- Heredia JR, Donate FI, Roig J, Paredes J. 2009. Planteamientos actuales ante el sobrepeso/obesidad desde la perspectiva de los especialistas en ejercicio físico y salud. En: Villada P, Alonso F, Márquez JJ. *Actividad física y ejercicio físico en salud: retos en un contexto globalizado.* Medellín, Funámbulos Editores. 11-33.
- Hernández RA. 1999. Telómeros y telomerasas. *Rev Cubana Invest Biomed.* 18(2):121-129.
- Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, Pierson R. 1990. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 52:214-218.
- Hou L, Savage SA, Blaser MJ, Perez-Perez G, Hoxha M, Dioni L, Pegoraro V, Dong LM, Zatonski W, Lissowska J, Chow W-H, Baccarelli A. 2009. Telomere length in peripheral leukocyte DNA and gastric cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(11):3103-3109.
- Ingram DM, Roberts A, Nottage EM. 1992. Host factors and breast cancer growth characteristics. *Eur J Cancer.* 128A:1153–1161.
- Irwin ML, Aiello EJ, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Gilliland FD, Ballard-Barbash R. 2006. Pre-diagnosis physical activity and mammographic density in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 95:171-8.
- Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, DiPietro L, Mayne ST, Yu H. 2009. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18:306–313.
- Jones SB, Thomas GA, Hesselsweet SD, Alvarez-Reeves M, Yu H, Irwin ML. 2013. Effect of exercise on markers of inflammation in breast cancer survivors: the yale exercise and survivorship study. *Cancer Prev Res.* 6:109-118.
- Kamel M, Shouman S, El-Merzebany M, Kilic G, Veenstra T, Saeed M, Wagih M, Díaz-Arrastia C, Patel D, Salama S. 2012. Effect of tumour necrosis factor-alpha on estrogen metabolic pathways in breast cancer cells. *J Cancer.* 3:310-321.
- Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, Andridge R, Lin J, Glaser R, Malarkey WB, Hwang BS, Blackburn E. 2013 Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 28:16–24.
- Kinoshita A, Tajiri H. 2013. Cancer and Inflammation: Suppress inflammation, suppress cancer?.

J Transl Med Epidemiol. 1:1004.

- Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. 2009. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Publica Mex.* 51:335-344.
- Knüpfer H, Preiß R. 2007. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer (review). *Breast Cancer Res Treat.* 102:129–135.
- Koutoukidis DA, Lopes S, Fisher A, Williams K, Croker H, Beeken R. 2018. Lifestyle advice to cancer survivors: a qualitative study on the perspectives of health professionals. *BMJ Open.* 8:e020313. doi:10.1136/ bmjopen-2017-020313
- Kozłowski L, Zakrzewska I, Tokajuk P, Wojtukiewicz MZ. 2003. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. *Rocz Akad Med Białymst.* 48:82–4.
- Limon-Miro AT, Lopez-Teros V, Astiazaran-Garcia H. 2017. Dietary guidelines for breast cancer patients: a critical review. *Adv Nutr.* 8(4):613-623.
- Lizarraga S, Ayarra M. 2001. Entrevista Motivacional. *Anales Sis San Navarra.* 24:43-53.
- Lohman, TG, Roche, AF, Martorell, R. 1988. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Masala G, Ambrogetti D, Assedi M, Giorgi D, Rosselli Del Turco M, Palli D. 2006. Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. *Int J Cancer.* 118:1782–1789.
- Masala G, Assedi M, Sera F, Ermini I, Occhini D, Castaldo M, Pierpaoli E, Caini S, Bendinelli B, Ambrogetti D, Palli D. 2019. Can dietary and physical activity modifications reduce breast cancer density in postmenopausal women? The DAMA Study, a randomized interventional trial in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 28:41-50.
- Matthews CE, Wilcox S, Hanby CL, Der Ananian C, Heiney SP, Gebretsadik T, Shintani A. 2007. Evaluation of a 12-week home-based walking intervention for breast cancer survivors. *Support Care Cancer.* 15:203–211.
- McGrath M, Wong J, Michaud D, Hunter DJ, De Vivo I. 2007. Telomere length, cigarette smoking, and bladder cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16:815-819.
- Mengual DL, Armando RG, Farina HG, Gómez DE. 2014. Telomerasa y telómero: su estructura y dinámica en salud y enfermedad. *Medicina.* 74:69-76.
- Meyer J, Doring A, Herder C, Roden M, Koenig W, Thorand B. 2011. Dietary patterns, subclinical inflammation, incident coronary heart disease and mortality in middle-aged men from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 65: 800-807.
- Middleton E, Jr. 1998. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol.* 439:175-182.
- Miller WR, Rollnick S. 1991. Motivational interviewing: Preparing people to change behavior. Guilford Press. New York.
- Miller, WR, Rollnick, S. 2002. Motivational interviewing: Preparing people for change (2nd ed.). New York: Guilford Press

- Monroy Cisneros K, Astiazarán García H, Esparza Romero J, Guevara Torres AG, Valencia Juillerat ME, Méndez Estrada RO, Tortoledo Ortiz O, Pacheco Moreno BI. 2014. Antineoplastic treatment impact on nutritional status in patients with breast cancer. *Nutr Hosp.* 30:876-82.
- Mraović T, Radaković S, Ristić D, Dinčić D, Tepšić V, Čairović A, Miljanović G, Radjen S. 2018. The relationship between adiposity parameters and C-reactive protein values in overweight and obese women. *Vojnosanit Pregl.* 75: 185–190.
- Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. 2005. Associations of mammographic density with dietary factors in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14:2877-80.
- Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, Millikan RC. 2009. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18:11-27.
- Neira P. 2013. Densidad mamaria y riesgo de cáncer mamario. *Rev Med Clin Condes.* 24:122-130.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:i-xii,1-253.
- O'Donovan A, Pantell MS, Puterman E, Dhabhar FS, Blackburn EH, Yaffe K, Cawthon RM, Opreko PL, Hsueh WC, Satterfield S, Newman AB, Ayonayon HN, Rubin SM, Harris TB, Epel ES. 2011. Cumulative inflammatory load is associated with short leukocyte telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study. *PLoS One.* 6:e19687.
- Ogunleye AA, Holmes MD. 2009. Physical activity and breast cancer survival. *Breast Cancer Res.* 11:106-108.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer de mama: prevención y control. Versión actual 2015. Recuperado en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/> (Consultado el 28 de Abril del 2015).
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Actividad física. Versión actual 2019. Recuperado en: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/> (Consultado el 04 de Noviembre del 2019)
- Ornish D, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, Marlin R, Frenda S, Magbanua MJ, Daubenmier J, Estay I, Hills NK, Chainani-Wi N, Carroll PR, Blackburn EH. 2013. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol.* 14:1112–1120.
- Ornish D, Lin J, Daubenmier J, Weidner G, Epel E, Kemp C, Magbanua MJ, Marlin R, Yglecias L, Carroll PR, Blackburn EH. 2008. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol* 9:1048–1057.
- Ortiz-Rodriguez SP, Torres-Mejia G, Mainero-Ratchelous F, Ángeles-Llerenas A, Lopez-Caudana AE, Lazcano-Ponce E, Romieu I. 2008. Actividad física y riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Publica Mex.* 50:126-35.
- Pakiz B, Flatt SW, Bardwell WA, Rock CL, Mills PJ. 2011. Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors. *Int J Behav Med.* 18:333-341.

- Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. 2001. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25:1416–20.
- Penedo FJ, Schneiderman N, Dahn JR, Gonzalez JS. 2004. Physical activity interventions in the elderly: cancer and comorbidity. *Cancer Invest.* 22:51-67.
- Pierce JP. 2009. Diet and breast cancer prognosis: making sense of the Women's Healthy Eating and Living and Women's Intervention Nutrition Study trials. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 21:86–91.
- Pineda-Valenzuela AE. 2012. Patrones dietarios y riesgo de cáncer mamario en mujeres adultas de Sonora. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo. A.C. Hermosillo, Sonora.
- No authors. 1993. Position of the American Dietetic Association and the Canadian Dietetic Association: nutrition for physical fitness and athletic performance for adults. *J Am Dietetic Assoc* 93:691-6.
- Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'Donovan A, Adler N, Epel E. 2010. The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PLoS One.* 5:e10837.
- Puterman E, Weiss J, Lin J, Schilf S, Slusher A, Johansen KL, Epel ES. 2018. Aerobic exercise lengthens telomeres and reduces stress in family caregivers: A randomized controlled trial - Curt Richter Award Paper 2018. *Psychoneuroendocrinology.*
- Qu S, Wen W, Shu X-C, Chow W-H, Xiang Y-B, Wu J, Ji B-T, Rothman N, Yang G, Cai Q, Gao Y-T, Zheng W. 2013. Association of leukocyte telomere length with breast cancer risk: nested case-control findings from the shanghai women's health study. *Am J Epidemiol.*177:617–624.
- Quintana-López VA. 2013. Influencia de algunos factores psicológicos sobre la adherencia a una dieta y actividad física saludables en mujeres con cáncer de mama. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.
- Reeves KW, Stone RA, Modugno F, Ness RB, Vogel VG, Weissfeld JL, Habel LA, Sternfeld B, Cauley JA. 2009. Longitudinal association of anthropometry with mammographic breast density in the study of women's health across the nation (swan). *Int J Cancer.* 124:1169–1177.
- Reeves K, Gierach G, Modugno F. 2007. Recreational physical activity and mammographic breast density characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16:934-942.
- Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, Bandera EV, Hamilton KK, Grant B, McCullough M, Byers T, Gansler T. 2012. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 62:243-274.
- Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cristini C, Abellan van Kan G, Janssen I, Morley JE, Vellas B. 2009. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. *Am J Clin Nutr.* 89:1895-900.
- Rollnick S, Miller WR. 1995. What is motivational interviewing? *Behav Cogn Psychother.* 23(4);325-334.

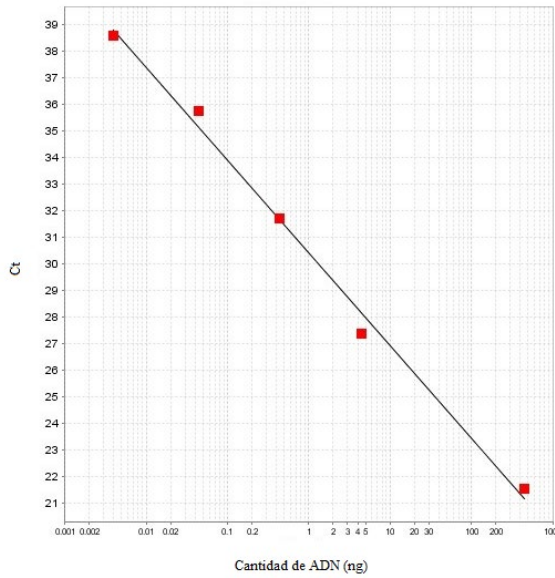
- Romieu I, Touillaud M, Ferrari P, Bignon YJ, Antoun S, Berthouze-Aranda S, Bachmann P, Duclos M, Ninot G, Romieu G, S enesse P, Behrendt J, Balosso J, Pavic M, Kerbrat P, Serin D, Tr edan O, Fervers B. 2012. Physical activity and cancer survival. *Bull Cancer*. 99:979-94.
- SEER (2011). Stat Fact Sheets: Breast Cancer. National Cancer Institute. Internet: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> (Consultado el 24 de Junio, 2015)
- Seimiya H, Oh-hara T, Suzuki T, Naasani I, Shimazaki T, Tsuchiya K, Tsuruo T. 2002. Telomere shortening and growth inhibition of human cancer cells by novel synthetic telomerase inhibitors MST-312, MST-295, and MST-1991. *Molecular cancer therapeutics*. 1:657-65.
- Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. 2007. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med*. 167;31:39.
- Shen J, Gammon MD, Terry MB, Wang Q, Bradshaw P, Teitelbaum SL, Neugut AI, Santella RM. 2009. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 124:1637-1643.
- Sheppard VB, Hicks J, Makambi K, Hurtado-de-Mendoza A, Demark-Wahnefried W, Adams-Campbell L. 2016. The feasibility and acceptability of a diet and exercise trial in overweight and obese black breast cancer survivors: the Stepping STONE study. *Contemp Clin Trials*. 46:106-113.
- Slattery ML, Curtin K, Baumgartner R, Sweeney C, Byers T, Giuliano AR, Baumgartner KB, Wolff RR. 2007. IL6, aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and breast cancer risk in women living in the southwestern united states. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16:747-755.
- Soria G, Ofri-Shahak M, Haas I, Yaal-Hahoshen N, Leider-Trejo L, Leibovich-Rivkin T, Weitzenfeld P, Meshel T, Shabtai E, Gutman M, Ben-Baruch A. 2011. Inflammatory mediators in breast cancer: coordinated expression of TNF α & IL-1 β with CCL2 & CCL5 and effects on epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC cancer*. 11:130.
- Sun Q, Shi L, Prescott J, Chiuve SE, Hu FB, De Vivo I, Stampfer MJ, Frank PW, Mason JE, Rexrode KM. 2012. Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in u.s. women. *PLoS ONE*. 7:e38374.
- T arraga Marcos ML, Rosich N, Panisello Royo JM, G alvez Casas A, Serrano Selva JP, Rodr iguez-Montes JA, T arraga L opez PJ. 2014. Efficacy of motivational interventions in the treatment of overweight and obesity. *Nutr Hosp*. 2014 Oct 1;30(4):741-8.
- Thomson CA, Arendell LA, Bruhn RL, Maskarinec G, Lopez AM, Wright NC, Moll CE, Aickin M, Chen Z. 2007. Pilot study of dietary influences on mammographic density in pre- and postmenopausal hispanic and non-hispanic white women. *Menopause*. 14:243-50.
- Torres-S anchez L, Galv an-Portillo M, Lewis S, G omez-Dant es H, L opez-Carrillo L. 2009. Diet and breast cancer in Latin-America. *Salud Publica Mex*. 51:S181-S190.
- Velentzis LS, Keshtgar MR, Woodside JV, Leathem AJ, Titcomb A, Perkins KA, Mazurowska M, Anderson V, Wardell K, Cantwell MM. 2011. Significant changes in dietary intake and supplement use after breast cancer diagnosis in a UK multicentre study. *Breast Cancer Res Treat*. 128:473-82.
- Villase nor A, Flatt SW, Marinac C, Natarajan L, Pierce JP, Patterson RE. 2014. Postdiagnosis c-

- reactive protein and breast cancer survivorship: findings from the WHEL study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23:189-199.
- Weischer M, Nordestgaard BG, Cawthon RM, Freiberg JJ, Tybjærg-Hansen A, Bojesen SE. 2013. Short telomere length, cancer survival, and cancer risk in 47102 individuals. *J Natl Cancer Inst.* 105:459-468.
- Weischer M, Bojesen SE, Cawthon RM, Freiberg JJ, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. 2012. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 32:822-829.
- West-Wright CN, DeLellis K, Sullivan-Halley J, Ursin G, Deapen D, Neuhausen S, Reynolds P, Chang E, Ma H, Bernstein L. 2009. Long-term and recent recreational physical activity and survival after breast cancer: the california teachers study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18:2851-2859.
- Wilson DB, Porter JS, Parker G, Kilpatrick J. 2005. Anthropometric changes using a walking intervention in African American breast cancer survivors: a pilot study. *Prev Chronic Dis.* 2:A16.
- Winnikowa EP, Medeiros LR, Edelweiss MI, Rosac DD, Edelweiss M, Simõesa PW, Silvaa FR, Silvaa BR, Rosa MI. 2012. Accuracy of telomerase in estimating breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *The Breast.* 21: 1-7.
- Wolfe JN. 1976. "Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer," *American Journal of Roentgenology.* 126:1130-1139.
- Yamamura M, Yamada Y, Momita S, Kamihira S, Tomonaga M. 1998. Circulating interleukin-6 levels are elevated in adult T-cell leukaemia/lymphoma patients and correlate with adverse clinical features and survival. *Br J Haematol.* 100:129-134.
- You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 1739 – 46.
- Zheng Y-L, Zhou X, Loffredo CA, Shields PG, Sun B. 2011. Telomere deficiencies on chromosomes 9p, 15p, 15q and Xp: potential biomarkers for breast cancer risk. *Hum Mol Genet.* 20:378-386.
- Zhou M, Zhu L, Cui X, Feng L, Zhao X, He S, Ping F, Li W, Li Y. 2016. Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study. *Nutrition Journal.* 15:39-48.
- Zuñiga KE, Parma DL, Muñoz E, Spaniol M, Wargovich M, Ramirez AG. 2019. Dietary intervention among breast cancer survivors increased adherence to a Mediterranean-style, anti-inflammatory dietary pattern: the Rx for Better Breast Health Randomized Controlled Trial. *Breast Cancer Res Treat.* 173(1):145-154.

11. APÉNDICES

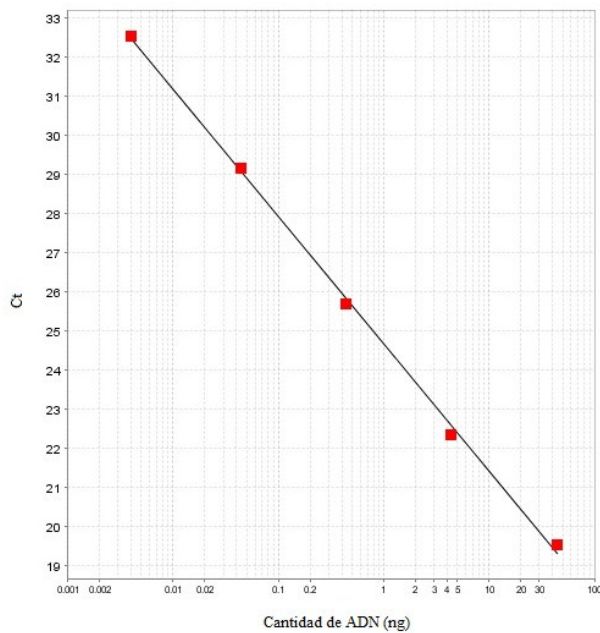
APÉNDICE 1: Figuras de las curvas estándar para la determinación de la longitud telomérica

Curva estándar gen telómeros



Eficiencia= 93.46%,
 $R^2=0.99$, Pendiente= -3.48

Curva estándar gen 36B4



Eficiencia= 103%,
 $R^2=0.99$, Pendiente= -3.25